



James D. Watson



Premio Nobel y autor de
La doble hélice



ADN

El secreto de
la vida



Edición
revisada y actualizada con
Andrew Berry y Kevin Davies

taurus

James D. Watson
con Andrew Berry y Kevin Davies

ADN
El secreto de la vida

Edición revisada y actualizada
Traducción de Irene Cifuentes, Teresa Carretero y
María Serrano

taurus


SÍGUENOS EN
megustaleer



[@megustaleerebooks](https://www.facebook.com/megustaleerebooks)



[@megustaleer](https://twitter.com/megustaleer)



[@megustaleer](https://www.instagram.com/megustaleer)

| Penguin
Random House
Grupo Editorial |

Para Francis Crick



1953: Francis Crick (a la derecha) y yo con nuestro modelo de la doble hélice.

NOTA DE LOS AUTORES

La edición original de este libro, ADN. *El secreto de la vida*, fue concebida durante una cena en 1999. Hablábamos sobre cuál sería la mejor manera de conmemorar el quincuagésimo aniversario del descubrimiento de la doble hélice. El editor Neil Patterson acompañó a James D. Watson en la tarea de imaginar una aventura multifacética que incluía este libro, una serie de televisión y otros proyectos más abiertamente educativos. La presencia de Neil no era casual: en 1965 había publicado el primer libro de Watson, *La biología molecular del gen*, y desde entonces ha estado agazapado como un genio detrás de sus proyectos editoriales. Doron Weber, de la Fundación Alfred P. Sloan, consiguió posteriormente el dinero para asegurarse de que la idea se convirtiera en algo más concreto. Andrew Berry fue contratado en 2002 para elaborar un esquema detallado con vistas a la serie de televisión y durante una época estuvo viajando regularmente entre su base en Cambridge, Massachusetts, y la de Watson en el Laboratorio de Cold Spring Harbor, situado en la costa norte de Long Island, cerca de la ciudad de Nueva York.

Desde el principio, nuestro objetivo fue ir más allá del simple relato de los acontecimientos de los últimos cincuenta años. El ADN ha pasado de ser una molécula esotérica que interesaba solo a un puñado de especialistas a constituir el fundamento de una tecnología que está transformando muchos aspectos de nuestro modo de vida. Esa transformación ha venido acompañada de un sinnúmero de difíciles cuestiones acerca de sus repercusiones prácticas, sociales y éticas. Gracias a la oportunidad del quincuagésimo aniversario para detenernos y hacer una recapitulación de todos esos acontecimientos, ofrecíamos una opinión descaradamente personal tanto de la historia como de los resultados. Es más, lo que el libro refleja es la opinión personal de Watson y en consecuencia está escrito en primera persona del singular.

Para esta edición totalmente actualizada, Kevin Davies fue invitado a que nos ayudara a transmitir muchos de los extraordinarios avances que han tenido lugar en la investigación genética en la década que ha transcurrido desde la publicación del libro original. La obra incluye dos capítulos nuevos: «Genómica personal: el primero de todo los demás» (el capítulo 8), que valora los avances que se han producido en la tecnología de secuenciación del ADN y que han

dinamizado ámbitos como la genética de consumo y la secuenciación clínica del genoma; y el capítulo final, «El cáncer: ¿una guerra sin final?», en el que examinamos los progresos ocurridos en la investigación y las terapias contra el cáncer, y nos preguntamos qué nos hace falta para vencerlo en una guerra que parece imposible de ganar.

Hemos tratado de escribir para un público muy amplio, con el propósito de que quienes no posean conocimiento alguno de biología puedan comprender cada una de las palabras de este libro. Todos los términos técnicos se explican cuando se introducen por primera vez. Además, el apartado «Lecturas complementarias» recoge una lista de libros a propósito de cada capítulo. En los casos en que ha sido posible hemos evitado la bibliografía técnica; con todo, los títulos enumerados proporcionan un análisis de temas concretos más exhaustivo que el que ofrecemos nosotros.

En los agradecimientos, al final del libro, aludimos a las muchas personas que de una forma u otra han contribuido generosamente a este proyecto. Sin embargo, cuatro de ellas merecen una mención especial. George Andreou, nuestro editor de Knopf, con una paciencia de santo, escribió mucho más de este libro —los mejores fragmentos— de lo que cualquiera de nosotros estaría dispuesto a revelar jamás. Kiryn Haslinger, ayudante de Watson en el Laboratorio de Cold Spring Harbor, eficiente en grado superlativo, engatusó, amedrentó, corrigió, investigó, chinchó, intercedió y redactó —todo ello más o menos en igual medida—. Sin ella, el libro simplemente no habría sido posible. Jan Witkowski, también del Laboratorio de Cold Spring Harbor, hizo un trabajo maravilloso poniendo a punto los capítulos 10, 11 y 12 en un tiempo récord y proporcionó un asesoramiento indispensable durante todo el proyecto. Maureen Berejka, ayudante de Watson, prestó como siempre un excelente servicio al ser el único habitante del planeta Tierra capaz de entender la letra de Watson.

James D. Watson, *Cold Spring
Harbor, Nueva York*

Andrew Berry, *Cambridge,
Massachusetts*

Kevin Davies, *Washington
D. C.*

INTRODUCCIÓN

EL SECRETO DE LA VIDA

Como solía ocurrir los sábados por la mañana, el 28 de febrero de 1953 llegué a trabajar al Laboratorio Cavendish de la Universidad de Cambridge antes que Francis Crick. Tenía una buena razón para levantarme temprano. Sabía que estábamos cerca —aunque no tenía ni idea de cuánto— de descifrar la estructura de una molécula poco conocida llamada ácido desoxirribonucleico: ADN. No era una molécula más: tal como Crick y yo estimábamos, él es la estructura química que contiene la mismísima clave de la naturaleza de la materia viva. Almacena la información hereditaria que se transmite de una generación a la siguiente y organiza el universo increíblemente complejo de la célula. Descifrar su estructura tridimensional —la arquitectura de la molécula— proporcionaría, eso esperábamos, un indicio de aquello a lo que Crick se refería medio en broma como «el secreto de la vida».

Ya sabíamos que las moléculas de ADN constaban de múltiples copias de una única unidad básica, el nucleótido, que se presenta en cuatro formas: adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C). Había pasado la tarde anterior haciendo recortes en cartulina de estos componentes y ahora, una tranquila mañana de sábado sin nadie que me molestara, podía entremezclar y disponer al azar las piezas del rompecabezas tridimensional. ¿Cómo iban a encajar todas juntas? Enseguida me di cuenta de que un simple esquema de emparejamientos funcionaba a la perfección: A encajaba limpiamente con T y G con C. ¿Se trataba de esto? ¿Constaba la molécula de dos cadenas unidas entre sí por pares A-T y G-C? Era tan sencillo y hermoso que casi tenía que ser cierto. Pero había cometido errores anteriormente y, antes de que pudiera emocionarme demasiado, mi esquema de emparejamientos tendría que sobrevivir al examen minucioso del ojo crítico de Crick. Fue una espera angustiosa. Pero no tendría que haberme preocupado: Crick comprendió inmediatamente que mi idea de los emparejamientos insinuaba una estructura de doble hélice, en la que las dos cadenas moleculares giraban en direcciones opuestas. Todo lo que se sabía acerca del ADN y sus propiedades —los hechos con los que habíamos estado luchando mientras tratábamos de resolver el problema— cobraba sentido a la luz de esas encantadoras espirales complementarias. Lo más importante fue que la

forma en que la molécula estaba organizada sugirió al momento soluciones a dos de los misterios más antiguos de la biología: cómo se almacena la información hereditaria y cómo se replica. A pesar de esto, el alarde de Crick en el Eagle, la taberna donde comíamos habitualmente, de que en efecto habíamos descubierto el «secreto de la vida», me pareció en cierto modo una falta de modestia, sobre todo en Inglaterra, donde no darse importancia constituye una forma de vida.

Sin embargo, Crick estaba en lo cierto. Nuestro descubrimiento puso fin a un debate tan antiguo como la especie humana. ¿Tiene la vida una cierta esencia mágica y mística o es el resultado, como cualquier reacción química realizada en una clase de ciencias, de procesos físicos y químicos normales? ¿Hay algo divino en el fundamento de una célula que la vivifica? La doble hélice respondió a esa pregunta con un no definitivo.

La teoría de la evolución de Charles Darwin, que muestra cómo todo lo que atañe a la vida está interrelacionado, supuso un avance muy importante en nuestra forma de entender el mundo en términos materialistas, o lo que es lo mismo, fisicoquímicos. Durante la segunda mitad del siglo XIX, los progresos de los primeros bacteriólogos Theodor Schwann y Louis Pasteur constituyeron también un avance importante. La carne en estado de putrefacción no producía gusanos espontáneamente; antes bien, los responsables eran agentes y procesos biológicos conocidos, en este caso las moscas ponedoras de huevos. La idea de la generación espontánea había sido desestimada.

A pesar de estos avances, persistieron diversas formas de vitalismo, es decir, la convicción de que los procesos fisicoquímicos no pueden explicar la vida y sus procesos. Muchos biólogos, reacios a aceptar la selección natural como único determinante del destino de los linajes evolutivos, apelaron a una fuerza espiritual supervisora y mal definida para explicar la adaptación. Los físicos, acostumbrados a ocuparse de un mundo reducido y sencillo —unas cuantas partículas, unas cuantas fuerzas—, encontraban desconcertante la desordenada complejidad de la biología. Insinuaban que tal vez los procesos que se desarrollaban en el interior de la célula, los que rigen los fundamentos de la vida, van más allá de las leyes conocidas de la física y la química.

Este es el motivo de que la doble hélice fuera tan importante: introdujo la revolución del pensamiento materialista de la Ilustración en la célula. El viaje intelectual que había comenzado con Copérnico, desplazando a los hombres del centro del universo, y continuado con Darwin, que insistía en que los hombres son simplemente monos modificados, al fin había centrado su atención en la esencia misma de la vida. Y esto no tenía nada de particular. La doble hélice es una estructura elegante, pero su mensaje es absolutamente prosaico: la vida es sencillamente una cuestión de química.

Crick y yo comprendimos con rapidez el significado intelectual de nuestro descubrimiento, pero en modo alguno podíamos haber previsto el impacto explosivo de la doble hélice en la ciencia y la sociedad. Las encantadoras curvas de la molécula contenían la clave de la biología molecular, una nueva ciencia que en el curso de los últimos cincuenta años ha progresado de un modo sorprendente. No solo ha producido un conjunto pasmoso de conocimientos sobre los procesos biológicos fundamentales, sino que su repercusión en medicina, en agricultura y en derecho es hoy aún más profunda. El ADN ya no es solo un asunto que interese a los científicos de bata blanca en oscuros laboratorios universitarios; nos afecta a todos.

Para mediados de la década de 1960 habíamos averiguado los mecanismos básicos de la célula y sabíamos cómo el alfabeto de cuatro letras de la secuencia del ADN se traducía, por mediación del «código genético», en el alfabeto de veinte letras de las proteínas. El siguiente momento explosivo en el desarrollo de la nueva ciencia llegó en la década siguiente, cuando se introdujeron las técnicas para la manipulación del ADN y la lectura de sus secuencias de pares de bases. Ya no estábamos condenados a observar la naturaleza desde la barrera, sino que en realidad podíamos jugar con el ADN de los organismos vivos y leer el guion básico de la vida. Se abrieron nuevas y extraordinarias perspectivas científicas: al fin afrontaríamos las enfermedades genéticas, de la fibrosis quística al cáncer; revolucionaríamos la justicia criminal mediante métodos de análisis de huellas genéticas; revisaríamos exhaustivamente las ideas sobre los orígenes del hombre —quiénes somos y de dónde venimos—, abordando la prehistoria con métodos basados en el ADN; y mejoraríamos especies de importancia agrícola con una eficacia con la que hasta ese momento solo habíamos soñado.

Pero el punto álgido de los primeros cincuenta años de la revolución del ADN llegó el lunes 26 de junio de 2002 cuando el presidente de Estados Unidos, Bill Clinton, anunció que se había completado el primer borrador de la secuencia del genoma humano: «Hoy día estamos aprendiendo el lenguaje con el que Dios creó la vida. Con este nuevo y profundo conocimiento, la humanidad está al borde de alcanzar un nuevo e inmenso poder para curar enfermedades»[\[1\]](#). El Proyecto Genoma supuso la mayoría de edad de la biología molecular: se había convertido en la «gran ciencia», con grandes recursos económicos y grandes resultados. No solo fue un logro tecnológico extraordinario —la cantidad de información extraída de la dotación humana de veintitrés pares de cromosomas es asombrosa—, también constituyó un hito en lo que se refiere a nuestra idea de lo que significa ser hombre. El ADN es lo que nos distingue de todas las demás especies y nos hace ser las criaturas creativas, conscientes, dominantes y destructivas que somos. Y aquí teníamos, íntegra, esa configuración del ADN: el

manual de instrucciones del ser humano.

El ADN ha recorrido un largo trayecto desde aquella mañana de sábado en Cambridge. Sin embargo, también está claro que la ciencia de la biología molecular —lo que el ADN puede hacer por nosotros— tiene aún mucho camino por recorrer. Todavía hay que curar el cáncer; todavía hay que perfeccionar la eficacia de las terapias génicas destinadas a curar las enfermedades genéticas; todavía la ingeniería genética tiene que hacer realidad su fenomenal potencial para mejorar nuestros alimentos. Todo esto llegará. Los primeros cincuenta años de la revolución del ADN fueron testigo de un progreso científico enorme y notable, así como de la primera aplicación de ese progreso a los problemas humanos. El futuro verá muchos más avances científicos, pero la atención se centrará progresivamente en la repercusión cada vez mayor del ADN en nuestro modo de vida.

Mi madre, Bonnie Jean, creía en los genes. Estaba orgullosa de los orígenes escoceses de su padre, Lauchlin Mitchell, en quien veía reflejadas las virtudes escocesas tradicionales de la honestidad, la perseverancia en el trabajo y la sobriedad. (Una prueba genealógica de ADN realizada más de cien años después reveló que, de hecho, Lauchlin era un 50 por ciento irlandés.) Mi madre también poseía esas cualidades y creía que su padre debía de habérselas transmitido. La trágica muerte prematura de mi abuelo supuso que el único legado no genético que mi madre recibió fuera un conjunto de diminutas faldas escocesas de niña que él le había encargado en Glasgow. Tal vez por eso no resulta sorprendente que ella diera más valor al legado biológico de su padre que al material.

De mayor tuve discusiones interminables con mi madre acerca del papel relativo que la naturaleza y la crianza desempeñan en nuestra configuración. Al elegir la crianza sobre la naturaleza, estaba, en efecto, suscribiendo la creencia de que podía convertirme en lo que yo quisiera. No quería admitir que mis genes tuvieran tanta importancia y prefería atribuir la extrema gordura de mi abuela Watson a sus excesos con la comida. Si su configuración era producto de sus genes, entonces yo también podría llegar a ser corpulento. Sin embargo, yo no habría discutido, ni siquiera de adolescente, los fundamentos evidentes de la herencia de que tal palo engendra tal astilla. Las discusiones con mi madre estaban relacionadas con características complejas como los aspectos de la personalidad, no los simples atributos que, aun siendo un adolescente obstinado, podía ver que se transmitían a lo largo de las generaciones produciendo lo que se conoce como «aire de familia». Yo tengo la nariz de mi madre y ahora la tiene mi hijo Duncan.



A los once años, con mi hermana Elizabeth y mi padre, James.

A veces los rasgos van y vienen en el curso de unas cuantas generaciones, pero otras veces persisten a lo largo de muchas. Uno de los ejemplos más famosos de rasgo duradero es el que se conoce como el «labio de los Habsburgo». La característica prolongación de la mandíbula y la caída del labio inferior —que hicieron que los soberanos europeos de la Casa Habsburgo fueran una pesadilla para varias generaciones de retratistas de la corte— se transmitieron intactas a lo largo de las últimas veintitrés generaciones.

Los Habsburgo aumentaron sus infortunios genéticos casándose entre ellos. El arreglo de matrimonios entre distintas ramas de la familia Habsburgo y a menudo entre parientes cercanos tal vez tenía sentido político —como una forma de construir alianzas y asegurar la sucesión dinástica—, pero desde el punto de vista genético no fue nada astuto. Una endogamia de este tipo puede acarrear enfermedades genéticas, como descubrieron los Habsburgo en propia carne. Carlos II, el último de los monarcas Habsburgo en España, no solo ostentaba un ejemplo del labio familiar digno de un premio —ni siquiera podía masticar su comida—, sino que fue también un completo inválido e incapaz de engendrar hijos a pesar de haberse casado dos veces.

La enfermedad genética ha acechado a la humanidad durante mucho tiempo y en algunos casos, como en el de Carlos II, con una repercusión directa en la historia. Un análisis retrospectivo ha puesto de relieve que Jorge III, el rey de Inglaterra que mereció la fama principalmente por haber perdido las colonias americanas en la guerra revolucionaria, padecía una enfermedad hereditaria, la porfiria, que provoca ataques periódicos de locura. Algunos historiadores —sobre todo los británicos— han sostenido que la confusión producida por la enfermedad de Jorge fue lo que permitió el éxito militar de los americanos en situación de desventaja. Si bien la mayoría de las enfermedades hereditarias no han tenido una repercusión geopolítica semejante, sí poseen, no obstante, consecuencias brutales y a menudo trágicas para las familias afectadas, a veces durante muchas generaciones. Comprender la genética no es solo entender por qué nos parecemos a nuestros padres. Se trata también de hacer frente a algunos de los enemigos más antiguos de la humanidad: los defectos de nuestros genes que causan una enfermedad genética.

Nuestros antepasados debieron de preguntarse acerca del funcionamiento de la herencia tan pronto como la evolución les dotó de un cerebro capaz de formular

la clase de pregunta adecuada. Y el principio fácilmente observable de que los familiares cercanos tienden a parecerse puede resultar sumamente fructífero si, como ocurría con nuestros antepasados, el interés por la aplicación de la genética se limita a cuestiones prácticas como la mejora de los animales domésticos (para aumentar, por ejemplo, la producción la leche en el ganado) y las plantas (para obtener, digamos, frutos más grandes). Una cuidadosa selección durante generaciones —criando y cultivando al principio especies adecuadas para domesticar, y luego criando y cultivando solamente a partir de las vacas más productivas y de los árboles de frutos más grandes— produjo animales y plantas a la medida de los propósitos humanos. Este enorme esfuerzo silencioso se basa en una simple perogrullada: que las vacas más productivas parirán crías sumamente productivas y que a partir de las semillas de árboles que dan frutos grandes crecerán árboles de frutos grandes. Por eso, y a pesar de los extraordinarios progresos de los últimos cien años más o menos, no es cierto, en absoluto, que los siglos XX y XXI tengan el monopolio del conocimiento genético. Si bien no fue hasta 1905 cuando el biólogo británico William Bateson bautizó a la ciencia de la herencia con el nombre de genética, y aunque sea cierto que la revolución del ADN ha abierto nuevas y extraordinarias perspectivas de progreso potencial, realmente la mayor aplicación de la genética al bienestar humano la llevaron a cabo antiguos granjeros anónimos hace una eternidad. Casi todo lo que comemos —cereales, frutas, carne, productos lácteos— es el legado de esta aplicación, antiquísima y trascendental, de la manipulación genética a los problemas de los hombres.

La comprensión del verdadero mecanismo de la genética resultó un hueso duro de roer. Gregor Mendel (1822-1884) publicó su famoso artículo sobre el tema en 1866 (aunque la comunidad científica lo ignoró durante otros treinta y cuatro años). ¿Por qué se tardó tanto? Al fin y al cabo, la herencia es un aspecto principal del mundo natural y, lo que es más importante, fácilmente observable: el amo de un perro ve cómo resulta el cruce entre un perro marrón y uno negro, y todos los padres, consciente o inconscientemente, descubren en sus hijos la presencia de sus propias características. Una razón sencilla es que el mecanismo genético resulta complicado. La solución de Mendel al problema no es evidente al primer golpe de vista: después de todo, los hijos no son simplemente una mezcla de las características de sus padres. Tal vez lo más importante sea el hecho de que los primeros biólogos no lograban distinguir dos procesos fundamentalmente distintos: la herencia y el desarrollo. Hoy en día entendemos que un óvulo fecundado contiene la información genética, a la que ambos progenitores contribuyen, determinante para que una persona padezca porfiria, por ejemplo. Esto es la herencia. El proceso ulterior, el desarrollo de un nuevo

individuo a partir de esta única célula como modesto punto de partida, el óvulo fecundado, supone llevar esa información a la práctica. Desglosado en términos de disciplinas académicas, la genética centra su interés en la información y la biología del desarrollo en el uso de esa información. Los primeros científicos consideraban que la herencia y el desarrollo eran un solo fenómeno y nunca se plantearon las cuestiones que podrían haberles conducido hasta el secreto de la herencia. Sin embargo, en cierto modo se había intentado desde los albores de la historia occidental.

Los griegos, entre ellos Hipócrates, reflexionaron sobre la herencia. Idearon una teoría de la «pangénesis» que afirmaba que las relaciones sexuales entrañaban la transferencia de partes del cuerpo en miniatura: «Cabellos, uñas, venas, arterias, tendones y huesos, aunque invisibles por ser sus partículas tan pequeñas. Al ir creciendo se separan poco a poco unos de otros»^[1]. Esta idea disfrutó de un breve renacimiento cuando Charles Darwin, desesperado por sustentar su teoría de la evolución por medio de la selección natural con una hipótesis de la herencia viable, propuso una versión modificada de la pangénesis en la segunda mitad del siglo XIX. Según Darwin, cada órgano —ojos, riñones, huesos— contribuía a la circulación de «gémulas» que se acumulaban en los órganos sexuales y al final se intercambiaban en el curso de la reproducción sexual. Debido a que las gémulas se producían durante toda la vida del organismo, Darwin sostenía que todo cambio que tuviera lugar en el individuo después del nacimiento, como el alargamiento del cuello de una jirafa producido por el estiramiento a fin de alcanzar las hojas más altas, puede transmitirse a la siguiente generación. Así pues, resulta irónico que para sostener su teoría de la selección natural, Darwin llegara a defender aspectos de la teoría de la herencia de los rasgos adquiridos de Jean-Baptiste Lamarck —la misma teoría que sus ideas evolutivas tanto hicieron por desprestigiar. Darwin solo estaba invocando la teoría de la herencia de Lamarck; siguió creyendo que la selección natural era la fuerza motriz que impulsa la evolución, pero suponía que la selección natural actuaba sobre la variación producida por la pangénesis. Si Darwin hubiera conocido el trabajo de Mendel (aunque Mendel publicó sus resultados poco después de la aparición de *El origen de las especies*, Darwin nunca tuvo conocimiento de ello), podría haberse ahorrado la vergüenza de confirmar al final de su carrera algunas de las ideas de Lamarck.

Aunque la pangénesis suponía que los embriones se ensamblaban a partir de un conjunto de componentes minúsculos, otro planteamiento, el «preformacionismo», anulaba del todo el paso de ensamblaje: o bien el óvulo o bien el espermatozoide (cuál de los dos exactamente fue una cuestión polémica) contenía un individuo completo preformado llamado «homúnculo». Por lo tanto,

el desarrollo era puramente cuestión de agrandarlo hasta convertirlo en un ser completamente formado. En la época del preformacionismo, lo que hoy reconocemos como enfermedad genética se interpretaba de diversas maneras: a veces como una manifestación de la ira de Dios o la maldad de los demonios y diablos; a veces como la prueba de un exceso o un déficit de «semilla» paterna; a veces como la consecuencia de «pensamientos perversos» por parte de la madre durante el embarazo. Sobre la base de que la malformación fetal puede producirse cuando se contrarían los deseos de una mujer embarazada dejándola que se sienta tensa y frustrada, Napoleón aprobó una ley que autorizaba a las mujeres encintas a robar en las tiendas. Huelga decir que ninguna de estas ideas hizo mucho por aumentar nuestro conocimiento de la enfermedad genética.



La genética antes de Mendel: el homúnculo, una persona preformada en miniatura que se suponía existía en la cabeza de una célula espermática.

A comienzos del siglo XIX, el preformacionismo se vio derrotado por unos

microscopios mejores. Por mucho que se mire nunca se verá un homúnculo diminuto acurrucado dentro de un espermatozoide o un óvulo. Aun siendo un concepto erróneo previo, la pangénesis se mantuvo durante bastante más tiempo —persistía el razonamiento de que las gémulas eran simplemente demasiado pequeñas para poder observarlas—, y finalmente fue desterrado por August Weismann, quien sostenía que la herencia dependía de la continuidad del plasma germinal entre generaciones y por eso los cambios que sufriera el cuerpo de un individuo a lo largo de la vida no podían transmitirse a la generación siguiente. Weismann realizó el sencillo experimento de cortar la cola a varias generaciones de ratones. De acuerdo con la pangénesis de Darwin, los ratones sin cola producirían gémulas con el significado de «no cola» y de ese modo las crías deberían desarrollar un apéndice posterior seriamente atrofiado o no desarrollar ninguno en absoluto. Cuando Weismann demostró que la cola seguía apareciendo después de muchas generaciones de amputados, la pangénesis cayó derrotada.

Gregor Mendel fue el único que estuvo en lo cierto. Sin embargo, se mire como se mire no fue un candidato idóneo al superestrellato científico. Nacido en una familia de granjeros en lo que hoy es la República Checa, sobresalió en la escuela del pueblo y a los veintiún años ingresó en el monasterio de los agustinos de Brunn. Después de resultar un desastre como párroco —su reacción al ministerio fue una crisis nerviosa—, probó con la enseñanza. Según el decir general era un buen maestro, pero a fin de cumplir los requisitos para enseñar una serie de asignaturas tenía que pasar un examen. Le suspendieron. El padre superior de Mendel, el abad Napp, le envió entonces a Viena, donde tuvo que estudiar con plena dedicación para volver a examinarse. A pesar de que aparentemente en Viena le fue bien en el estudio de la física, volvió a suspender el examen, de modo que nunca pudo superar la categoría de profesor sustituto.

En torno a 1856 y a sugerencia del abad Napp, Mendel emprendió ciertos experimentos científicos sobre la herencia. Optó por estudiar algunos rasgos de las plantas de guisantes que cultivaba en su propia era del jardín del monasterio (véase la figura 1 del cuadernillo de imágenes). En 1865 presentó sus resultados ante la sociedad local de Historia Natural en dos conferencias, y un año después los publicó en la revista de dicha sociedad. El trabajo fue una proeza: diseñó los experimentos con brillantez, los llevó a cabo con esmero y analizó los resultados con habilidad y perspicacia. Al parecer, su formación en física contribuyó a su éxito porque, a diferencia de otros biólogos de la época, abordó el problema cuantitativamente. Más que la simple observación de que la hibridación de flores

rojas y blancas daba como resultado algunas rojas y algunas blancas, lo que hizo Mendel fue contarlas y darse cuenta de que las proporciones de progenie roja y blanca podían ser significativas —como en realidad lo son—. A pesar de enviar copias de su artículo a varios destacados científicos, Mendel se encontró con que la comunidad científica hizo caso omiso. Sus esfuerzos por atraer la atención hacia sus resultados fueron en vano. Escribió al único científico de categoría que conocía, el botánico Karl Nägeli de Múnich, pidiéndole que reprodujera los experimentos, y puntualmente envió ciento cuarenta paquetes de semillas cuidadosamente etiquetados. No debería haberse molestado. Nägeli creía que el oscuro monje debería serle útil a él y no al revés, de modo que envió a Mendel unas semillas de su planta favorita, la vellosilla, desafiando al monje a reproducir sus resultados con una especie diferente. Lamentablemente y por diversas razones, la vellosilla no resulta apropiada para los experimentos de reproducción como los que Mendel había realizado en los guisantes. Todo el trabajo fue una pérdida de tiempo.

La discreta existencia de Mendel como monje-maestro-investigador terminó bruscamente en 1868 cuando, a la muerte de Napp, fue elegido abad del monasterio. Si bien continuó sus investigaciones —cada vez más sobre las abejas y sobre el clima—, las tareas administrativas suponían una carga, sobre todo cuando el monasterio se enzarzó en una desagradable disputa por los impuestos atrasados. Hubo otros factores que también entorpecieron su labor científica. Su corpulencia redujo finalmente su trabajo de campo. Según escribió, subir la colina se había convertido «en algo muy difícil para mí en un mundo en el que prevalece la gravedad universal»[\[2\]](#). Sus médicos le recetaron tabaco para mantener su peso a raya y él les complació fumándose veinte puros al día, tantos como Winston Churchill. Sin embargo, no fueron sus pulmones los que le abandonaron: en 1884, a la edad de sesenta y un años, Mendel falleció de una mezcla de enfermedad renal y cardíaca.

Los resultados de Mendel no solo estaban arrinconados en una humilde revista, sino que hubieran sido ininteligibles para la mayoría de los científicos del momento. En realidad estaba muy adelantado para su época, porque combinó el experimento minucioso con un elaborado análisis cuantitativo. Tal vez no sea de extrañar que hasta 1900 la comunidad científica no se pusiera a su nivel. El redescubrimiento del trabajo de Mendel, realizado por tres especialistas en genética vegetal interesados en problemas similares, provocó una revolución científica. Por fin el mundo de la ciencia estaba preparado para los guisantes del monje.

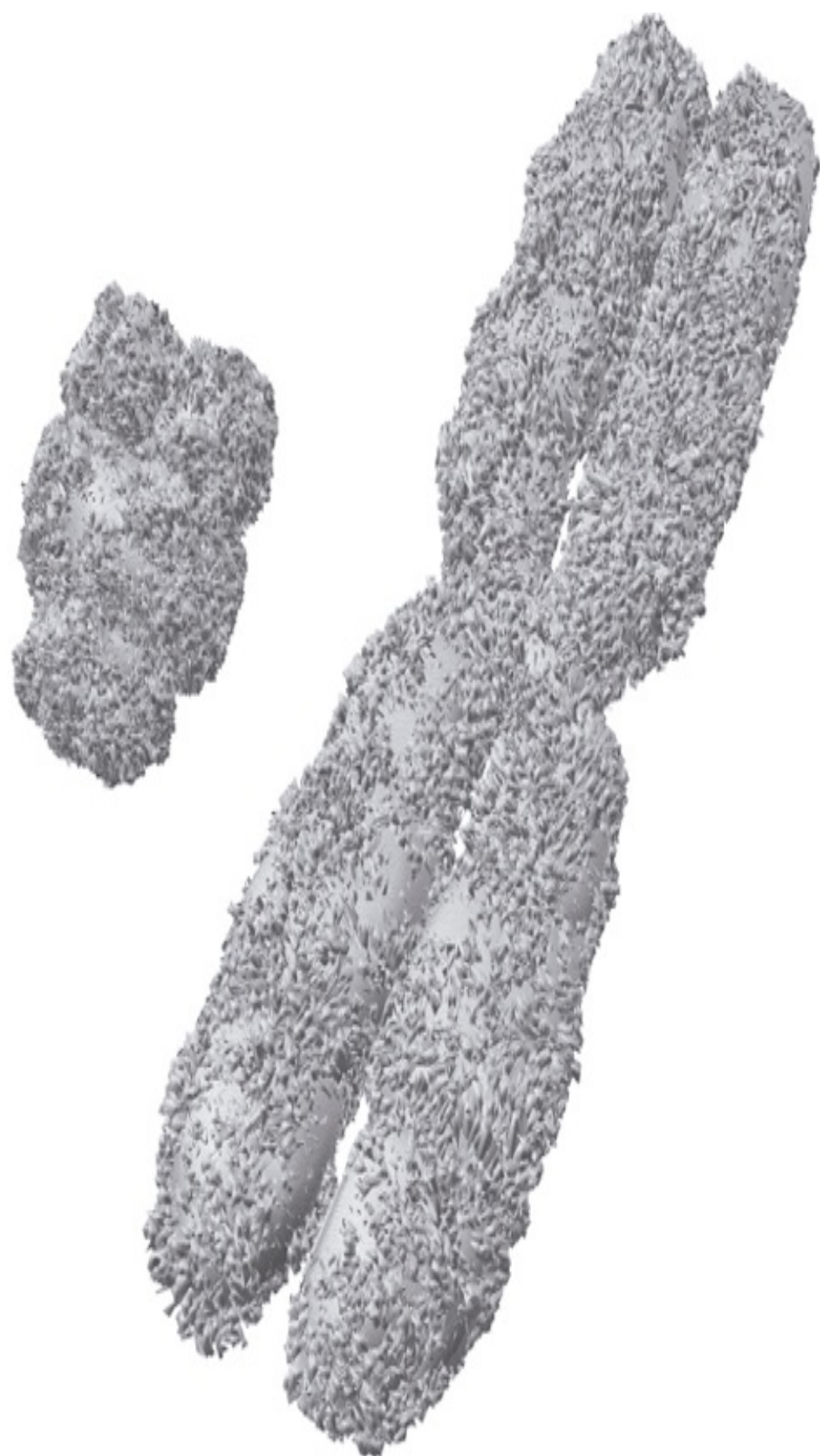
Mendel comprendió que hay factores específicos —posteriormente denominados genes— que se transmiten de padres a hijos; que estos factores se presentan por pares y que los descendientes reciben uno de cada progenitor.

Al observar que los guisantes se presentaban en dos colores distintos, verde y amarillo, dedujo que existían dos versiones del gen para el color del guisante. Un guisante ha de tener dos copias de la versión G (de *green*, «verde») si va a ser verde, en cuyo caso decimos que es GG para el gen del color del guisante. Por consiguiente, tiene que haber recibido un gen G de cada uno de sus progenitores. Sin embargo, los guisantes amarillos se pueden producir tanto de una combinación YY (de *yellow*, «amarillo») como de una YG. Solo con tener una copia de la versión Y es suficiente para producir guisantes amarillos: Y triunfa sobre G. Debido a que en el caso YG el símbolo Y domina al símbolo G, decimos que Y es dominante. La versión subordinada G del gen para el color del guisante se denomina recesiva.

Cada planta de guisante progenitora tiene dos copias del gen para el color del guisante, pero aun así solo transmite una copia a cada descendiente; la otra copia la suministra el otro progenitor. En las plantas, los granos de polen contienen células espermáticas —la aportación masculina a la generación siguiente—, y cada célula espermática contiene solamente una copia del gen para el color del guisante. Una planta de guisante progenitora con una combinación YG producirá espermatozoides que contenga bien una versión Y, bien una G. Mendel descubrió que el proceso se da de forma aleatoria siempre: el 50 por ciento del espermatozoides produce una planta tendrá G y el otro 50 por ciento tendrá Y.

De repente, muchos de los misterios de la herencia cobraron sentido. Los rasgos que como el labio Habsburgo se transmiten de generación en generación con una alta probabilidad (en realidad del 50 por ciento) son dominantes. Puede que otras características que aparecen en los árboles genealógicos de un modo mucho más esporádico, a menudo saltándose generaciones, sean recesivas. Cuando un gen es recesivo, un individuo tiene que tener dos copias de él para que se manifieste el rasgo correspondiente. Los que solo tienen una copia del gen son portadores: ellos mismos no presentan el rasgo, pero pueden transmitir el gen. El albinismo, cuya causa es la incapacidad del cuerpo para producir pigmento, de suerte que la piel y el cabello son asombrosamente blancos, es un ejemplo de rasgo recesivo que se transmite de esta forma. No obstante, para ser albino hay que tener dos copias del gen, una del padre y otra de la madre (este fue el caso del reverendo Dr. William Archibald Spooner, que también era —tal vez solo fuera una coincidencia— propenso a una forma peculiar de confusión lingüística según la cual, por ejemplo, «una lluvia copiosa» podía convertirse en «una copa lluviosa». Tales inversiones llegarían a denominarse «spoonerismos»

en su honor). Entretanto, puede que los padres no hayan mostrado señal alguna del gen. Si, como a menudo es el caso, cada uno tiene una copia del gen, entonces ambos son portadores. El rasgo se ha saltado al menos una generación.



La alegría de la casa: imágenes tridimensionales de los cromosomas sexuales humanos X (derecha) e Y (izquierda), obtenidas con micrografías electrónicas de barrido.
Cortesía de Alfred Pasieka, http://www.alfred-pasieka.de/index_en.php.

Los resultados de los experimentos de Mendel llevaban implícito que las cosas —los objetos materiales— se transmitían de generación en generación. Pero ¿cuál era la naturaleza concreta de estas cosas?

Alrededor de 1884, el año en que murió Mendel, los científicos que utilizaban instrumentos ópticos cada vez más perfeccionados para estudiar la minúscula arquitectura de las células acuñaron el término «cromosoma» para describir los largos cuerpos filamentosos que encerraba el núcleo celular. Pero Mendel y los cromosomas no se reunieron hasta 1922.

Walter Sutton, estudiante de medicina en la Universidad de Columbia, se dio cuenta de que los cromosomas tenían mucho en común con los misteriosos factores de Mendel. Estudiando los cromosomas del saltamontes, Sutton observó que casi siempre estaban duplicados —lo mismo que los factores emparejados de Mendel—. Pero Sutton identificó también un tipo de célula en el que los cromosomas no iban emparejados: las células sexuales. Los espermatozoides del saltamontes solo tienen un juego de cromosomas simple, no uno doble. Esto era exactamente lo que Mendel había descrito: las células espermáticas de sus plantas de guisantes solo contenían una única copia de cada uno de sus factores. Estaba claro que los factores de Mendel, actualmente llamados genes, debían de estar en los cromosomas.

En Alemania, Theodor Boveri llegó a las mismas conclusiones que Sutton y, de ese modo, la revolución biológica que provocaron con sus trabajos se denominó teoría cromosómica de la herencia de Sutton-Boveri. De repente, los genes eran una realidad. Estaban en los cromosomas y hoy día los cromosomas pueden verse con el microscopio.

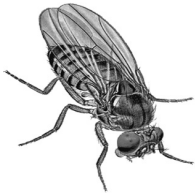
No todos creyeron en la teoría de Sutton-Boveri. Uno de los escépticos era Thomas Hunt Morgan, también de la Universidad de Columbia. Observando con el microscopio esos cromosomas filamentosos, no alcanzaba a comprender cómo podían explicar todos los cambios que se dan de una generación a la siguiente. Si todos los genes estaban dispuestos a lo largo de los cromosomas y todos los cromosomas se transmitían intactos de una generación a la siguiente, entonces seguramente muchas características se heredarían juntas. Pero puesto que las pruebas empíricas demostraban que este no es el caso, la teoría cromosómica parecía insuficiente para explicar la variación que se observa en la naturaleza.

Sin embargo, como era un investigador sagaz, a Morgan se le ocurrió cómo resolver tales discrepancias. Empezó a trabajar con la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, el bichito gris que, desde entonces, ha sido tan querido por los genetistas.



De una notoria timidez ante las cámaras, T.H. Morgan fue fotografiado furtivamente mientras trabajaba en el «cuarto de las moscas» en la Universidad de Columbia.

En realidad, Morgan no fue el primero en utilizar la mosca de la fruta en experimentos de reproducción —ese honor le corresponde a un laboratorio de Harvard que puso a trabajar a esa criatura en 1901—; aunque fue su trabajo el que dio fama científica a la mosca. La *Drosophila* constituye una buena opción para experimentos genéticos. Es fácil de encontrar (como sabe todo el que se ha dejado fuera un racimo de plátanos excesivamente maduros durante el verano); es fácil de criar (los plátanos servirán de alimento); se puede dar cabida a cientos de moscas en una sola botella de leche (los alumnos de Morgan no tenían dificultad en conseguir botellas de leche: las birlaban al amanecer de los escalones de su vecindario de Manhattan); y se reproducen y reproducen y reproducen (una generación completa tarda cosa de diez días, y cada hembra pone varios cientos de huevos). En 1907, Morgan y sus alumnos (los muchachos de Morgan como se les llamaba) empezaron a trabajar con las moscas de la fruta en un laboratorio maravillosamente sórdido, infestado de cucarachas, que apestaba a plátanos y que se conocía con el cariñoso nombre de «cuarto de las moscas».



A diferencia de Mendel, que podía atenerse a las diversas especies aisladas por granjeros y jardineros a lo largo de los años —guisantes amarillos en contraposición a los verdes y de piel rugosa en contraposición a la lisa—, Morgan no tenía un menú de diferencias genéticas en la mosca de la fruta al que recurrir. Y no se puede hacer genética hasta no haber aislado distintos rasgos a los que seguir la pista a través de las generaciones. Por lo tanto, el primer objetivo de Morgan fue hallar «mutantes», el equivalente a los guisantes amarillos y rugosos en las moscas de la fruta. Estaba buscando alteraciones genéticas, variaciones fortuitas que de una u otra manera aparecieran en la población.



Uno de los primeros mutantes que Morgan observó resultó ser uno de los más instructivos. Mientras que las moscas de la fruta normales tienen los ojos rojos, estas los tenían blancos, y Morgan observó que los ojos blancos eran típicos de los machos. Se sabía que el sexo de una mosca de la fruta —o, para el caso, el sexo de un humano— está determinado por los cromosomas: las hembras poseen dos copias del cromosoma X mientras que los machos tienen una copia del X y una copia del Y, mucho más pequeño. A la luz de esta información, el resultado de ojos blancos cobraba sentido: el gen para el color de los ojos se encuentra en el cromosoma X y la mutación ojos blancos, W (de *white*, «blanco»), es recesiva. Puesto que los machos solo tienen un cromosoma X, hasta los genes recesivos, en ausencia de un homólogo dominante que les suprima, se expresan automáticamente. Las hembras de ojos blancos eran relativamente raras porque lo normal es que solo tuvieran una copia de W de modo que expresaban el color de ojos rojo dominante. Correlacionando un gen (el del color de los ojos) con un cromosoma (el X) Morgan había en efecto demostrado la teoría de Sutton-Boveri a pesar de sus reservas iniciales. Descubrió también un ejemplo de «ligamiento al sexo» en el cual una característica concreta está representada en un sexo de una manera desproporcionada.

Al igual que las moscas de la fruta de Morgan, la reina Victoria proporcionó un famoso ejemplo de ligamiento al sexo. En uno de sus cromosomas X tenía una mutación del gen de la hemofilia, la «enfermedad sangrante», cuyas víctimas no logran que su sangre coagule adecuadamente. Como su otra copia era normal y el gen de la hemofilia es recesivo, ella misma no padeció la enfermedad. Pero era portadora. Sus hijas tampoco tuvieron la enfermedad; evidentemente, cada una poseía al menos una copia de la versión normal. Pero los hijos de Victoria no tuvieron tanta suerte. Al igual que todos los varones (incluidos los machos de la mosca de la fruta), cada uno tenía un solo cromosoma X; este procedía necesariamente de Victoria (un cromosoma Y solo podía provenir del príncipe Alberto, su marido). Como Victoria tenía una copia mutada y una copia normal, cada uno de sus hijos varones tenía un 50 por ciento de probabilidades de tener la enfermedad. El príncipe Leopoldo se llevó la peor parte: contrajo la hemofilia y a los treinta y un años murió desangrado tras una leve caída. Dos de las hijas de Victoria, las princesas Alicia y Beatriz, eran portadoras pues habían heredado el gen mutado de su madre. Alexis, nieto de Alicia y heredero del trono de Rusia era hemofílico, y con toda seguridad hubiera muerto joven si los bolcheviques no se hubieran adelantado.

Las moscas de la fruta de Morgan tenían otros secretos que revelar. Mientras estudiaban los genes situados en el mismo cromosoma, Morgan y sus alumnos hallaron que en realidad los cromosomas se rompen y se vuelven a formar

durante la producción de óvulos y células espermáticas, lo que significaba que las primeras objeciones de Morgan a la teoría de Sutton-Boveri estaban injustificadas: la ruptura y nueva formación —la llamada «recombinación» en el lenguaje genético actual— mezcla las copias de los genes entre las partes de un par de cromosomas. Esto supone que, por ejemplo, la copia del cromosoma 12 que obtuve de mi madre (la otra, por supuesto, procede de mi padre) es en realidad una mezcla de las dos copias del cromosoma 12 de mi madre, una de las cuales procedía de su madre y otra de su padre. Sus dos cromosomas 12 se recombinaron —intercambiaron material— durante la producción del óvulo que finalmente dio lugar a mi persona. Por lo tanto, mi cromosoma 12 materno puede considerarse un mosaico de los correspondientes a mis abuelos, y así sucesivamente.

La recombinación permitió a Morgan y sus alumnos localizar la posición de algunos genes en un cromosoma concreto. La recombinación supone la ruptura (y nueva formación) de los cromosomas. Ya que los genes están dispuestos a lo largo del filamento cromosómico como si fueran cuentas, estadísticamente es mucho más probable que una ruptura tenga lugar entre dos genes que se encuentran muy alejados (la posibilidad de puntos de ruptura es mayor) que entre dos genes que están muy próximos. Por lo tanto, si se observa una gran redistribución de dos genes cualesquiera en un único cromosoma, la conclusión es que están muy separados; a menor redistribución, la probabilidad de que los genes se encuentren muy próximos es mayor. Este principio fundamental es la base de toda la cartografía genética. Así pues, uno de los principales instrumentos de los científicos que participan en el Proyecto Genoma Humano y de los investigadores a la vanguardia de la lucha contra la enfermedad genética se desarrolló hace años en ese sucio y atestado cuarto de las moscas de la Universidad de Columbia. Cada nuevo titular de la sección científica de los periódicos de estos días que haga referencia a «Localizado el gen de cualquier cosa» constituye un homenaje implícito al trabajo pionero de Morgan y sus muchachos.

El redescubrimiento del trabajo de Mendel, y el avance que supuso, provocó una oleada de interés por la importancia social de la genética. Mientras los científicos trataban de resolver el mecanismo exacto de la herencia durante los siglos XVIII y XIX, la gente estaba cada vez más preocupada por la carga que suponía para la sociedad lo que se dio en llamar «las clases degeneradas», es decir, los residentes en asilos, correccionales y manicomios. ¿Qué podía hacerse con estas personas? La cuestión que se discutía era si debían acogerse a la

beneficencia —lo cual, afirmaban los menos propensos a la caridad, aseguraba que esta gente nunca se esforzaría y, por lo tanto, seguiría dependiendo para siempre de la generosidad del estado o las instituciones privadas—, o si sencillamente habría que ignorarlos, lo que, según aquellos con inclinaciones caritativas, tendría como consecuencia perpetuar la incapacidad de los desafortunados para liberarse de sus desgraciadas circunstancias.

La publicación en 1859 de *El origen de las especies* de Darwin hizo que estos problemas se percibieran con más claridad. Aunque Darwin tuvo buen cuidado en no mencionar la evolución humana por miedo a que la polémica, ya de por sí acalorada, se enardeciera aún más, no hizo falta mucha imaginación para aplicar su idea de la selección natural a los humanos. La selección natural es la fuerza que determina el destino de todas las variaciones genéticas de la naturaleza, mutaciones como la que Morgan encontró en el gen para el color de los ojos de la mosca de la fruta, pero tal vez también las diferencias en la capacidad de los hombres para valerse por sí mismos.

Las poblaciones naturales tienen un potencial reproductivo enorme. La mosca de la fruta, por ejemplo, tiene un tiempo de generación de solo diez días y sus hembras producen unos trescientos huevos cada una (la mitad de los cuales serán hembras): empezando con una sola pareja de moscas, pasado un mes (es decir, tres generaciones más tarde), tendremos en nuestras manos $150 \times 150 \times 150$, esto es, más de tres millones de moscas derivadas todas ellas de una sola pareja en solo un mes. Darwin dejó las cosas claras eligiendo una especie del otro extremo del espectro reproductivo:

Se considera que el elefante es el animal que se reproduce más despacio de todos los conocidos, y me he tomado el trabajo de calcular la tasa mínima probable de su aumento natural: lo más seguro será suponer que empieza a criar a los treinta años y que continúa criando hasta los noventa, produciendo seis hijos en ese intervalo; si esto es así, después de un periodo de quinientos años habría quince millones de elefantes vivos descendientes de la primera pareja^[3].

Tales estimaciones asumen que todas las crías de mosca y todas las crías de elefante consiguen llegar con éxito a la edad adulta. Por lo tanto, en teoría tiene que haber una provisión de alimento y agua infinitamente grande para sustentar esta abrumadora labor reproductiva. Por supuesto, la realidad es que estos recursos son limitados y no todas las crías de mosca o crías de elefante lo consiguen. Si dentro de una misma especie los individuos compiten por estos recursos; ¿qué es lo que determina quién gana el combate que permite acceder a ellos? Darwin señaló que la variación genética significa que algunos individuos llevan ventaja en lo que llamó «la lucha por la existencia». Por poner el famoso ejemplo de Darwin de los pinzones de las islas de los Galápagos, los individuos

con ventajas genéticas —tales como el tamaño adecuado del pico para comer las semillas más abundantes— tienen más probabilidades de sobrevivir y reproducirse, y de este modo las variaciones genéticas ventajosas —tener un pico del tamaño adecuado— tienden a transmitirse a la generación siguiente. El resultado es que la selección natural enriquece a la siguiente generación con la mutación beneficiosa, de modo que a través de un número de generaciones suficiente todos los miembros de la especie acaban teniendo esa característica.

Los victorianos aplicaron la misma lógica a los humanos. Miraban alrededor y se espantaban de lo que veían. Las clases medias decentes, virtuosas y laboriosas se veían masivamente desplazadas por unas clases bajas sucias, inmorales y perezosas. Los victorianos suponían que las virtudes de decencia, moralidad y laboriosidad venían de familia, lo mismo que los vicios de suciedad, lascivia e indolencia. Tales características debían de ser, pues, hereditarias; por eso, en opinión de los victorianos, la moralidad y la inmoralidad eran tan solo dos de las variaciones genéticas de Darwin. Y si los numerosos sucios estaban desplazando a las clases respetables, entonces los genes «malos» aumentarían en la población humana. ¡La especie estaba perdida! Los humanos se tornarían cada vez más depravados a medida que el gen de la «inmoralidad» se hiciera cada vez más común.

Francis Galton tenía un buen motivo para prestar especial atención al libro de Darwin, pues era su primo y amigo. Darwin era unos treinta años mayor que Galton y le había orientado durante su experiencia universitaria más bien floja. Pero fue *El origen de las especies* lo que impulsaría a Galton a iniciar una cruzada social y genética que a la postre tendría consecuencias desastrosas. En 1883, un año después de la muerte de su primo, Galton dio nombre al movimiento: eugenesia.

La eugenesia constituía uno más entre los muchos intereses de Galton; sus partidarios dicen de él que era un erudito, sus detractores un aficionado. En realidad, sus aportaciones a la geografía, la antropología, la psicología, la genética, la meteorología y la estadística fueron muy importantes, lo mismo que a la criminología al establecer el análisis de huellas dactilares sobre una sólida base científica. Nacido en 1822 dentro de una próspera familia, su educación — parte en medicina y parte en matemáticas— fue ante todo una crónica de esperanzas frustradas. La muerte de su padre cuando Galton contaba veintidós años le liberó de la coacción paterna al mismo tiempo que le proporcionaba una generosa herencia. El joven aprovechó ambas circunstancias debidamente y durante seis años abandonó los estudios por los fondos fiduciarios, tras lo cual

sentó la cabeza convirtiéndose en un miembro productivo de la clase dirigente victoriana. En 1850-1852 consiguió encabezar una expedición a una pequeña región el sudoeste africano entonces poco conocida. En el relato de sus exploraciones encontramos el primer ejemplo del hilo que conecta sus muy diversos intereses: contó y midió todo. Galton solo era feliz cuando podía reducir un fenómeno a un conjunto de números.

En un puesto misionero encontró un ejemplar sorprendente de esteatopigia — un estado de las nalgas especialmente protuberante, común entre las indígenas namas de la región (véase la figura 2 del cuadernillo de imágenes)— y se dio cuenta de que la naturaleza había dotado a estas mujeres de la figura que entonces estaba de moda en Europa. La única diferencia es que a los modistos europeos les exigía un enorme (y costoso) ingenio para crear el deseado «aspecto» a sus clientes.

Reconozco que soy un científico, y deseaba con todas mis fuerzas obtener medidas precisas de sus formas; pero hacerlo tenía una dificultad. No sabía una palabra de hotentote (el término holandés para nama), y por lo tanto nunca hubiera podido explicar a la dama cuál podría ser el propósito de mi regla de un pie de longitud; y realmente no me atrevía a pedir a mi estimable anfitrión misionero que me sirviera de intérprete. De modo que me encontraba en un dilema mientras miraba fijamente sus formas, ese regalo de abundante naturaleza a esta raza favorecida del que nadie que haga mantuas⁽¹⁾, con sus miriñaques y su relleno, puede hacer otra cosa que no sea una humilde imitación. El objeto de mi admiración se hallaba de pie bajo un árbol y daba vueltas en todas direcciones como hacen habitualmente las mujeres que desean que las admiren. De repente, mis ojos recayeron en mi sextante: se me ocurrió una idea luminosa y realicé una serie de observaciones de su figura, de arriba abajo, de través, en diagonal, etcétera, y las registré cuidadosamente en un boceto por miedo a cometer algún error; hecho esto, fui lo bastante audaz para sacar mi cinta métrica y medir la distancia desde donde yo estaba al lugar donde se encontraba ella, y habiendo así obtenido tanto la base como los ángulos, calculé los resultados por trigonometría y logaritmos.^[4]

La pasión de Galton por la cuantificación hizo que desarrollara muchos de los principios fundamentales de la estadística moderna. Realizó también ciertas observaciones ingeniosas. Por ejemplo, puso a prueba la eficacia de la oración. Imaginó que si la oración surtía efecto, aquellos por los que se rezaba más debían de sacar partido. Para comprobar la hipótesis estudió la longevidad de los monarcas británicos. Cada domingo, las congregaciones de la Iglesia de Inglaterra seguían la Liturgia de la Iglesia anglicana y suplicaban a Dios que «Dote [a la reina] de abundantes dones celestiales; le conceda salud y prosperidad para vivir largo tiempo». Seguramente, razonaba Galton, el efecto acumulativo de todas estas plegarias debía de resultar beneficioso. Pero, a decir verdad, la oración parecía inútil: descubrió que, en promedio, los monarcas morían algo más jóvenes que otros miembros de la aristocracia británica.

Debido al vínculo Darwin —su abuelo común, Erasmus Darwin, fue también

uno de los gigantes intelectuales de su época—, Galton era especialmente sensible a la forma en que ciertos linajes parecían generar cantidades desproporcionadamente grandes de personajes ilustres y prósperos. En 1869 publicó lo que sería el soporte de todas sus ideas sobre la eugenesia, un tratado llamado *Hereditary Genius: An Inquiry into Its Laws and Consequences*. En él pretendía demostrar que el talento, al igual que los simples rasgos genéticos como el labio de los Habsburgo, en realidad venía de las familias; narraba, por ejemplo, cómo algunas familias habían producido generaciones enteras de jueces. Su análisis omitió en gran parte tomar en cuenta el efecto del entorno: el hijo de un juez ilustre tiene, al fin y al cabo, bastantes más probabilidades de ser juez —más que nada en virtud de las relaciones de su padre— que el hijo de un campesino. Con todo, Galton no pasó completamente por alto el efecto del entorno y fue él quien se refirió por primera vez a la dicotomía «naturaleza/crianza», posiblemente en alusión a Calibán, el villano incorregible de Shakespeare, «un demonio, un demonio de nacimiento, en cuya naturaleza no hay cabida para la crianza»[5].

Sin embargo, Galton no tuvo ninguna duda acerca de los resultados de su análisis.

No soporto la hipótesis expresada alguna que otra vez, y a menudo implícita, sobre todo en los cuentos que se escriben para enseñar a los niños a ser buenos, de que los bebés nacen más o menos iguales, y que los únicos instrumentos que crean diferencias entre un niño y otro, y entre un hombre y otro, son la dedicación constante y la fuerza moral. Me opongo de la manera más absoluta a las pretensiones de igualdad innata[6].

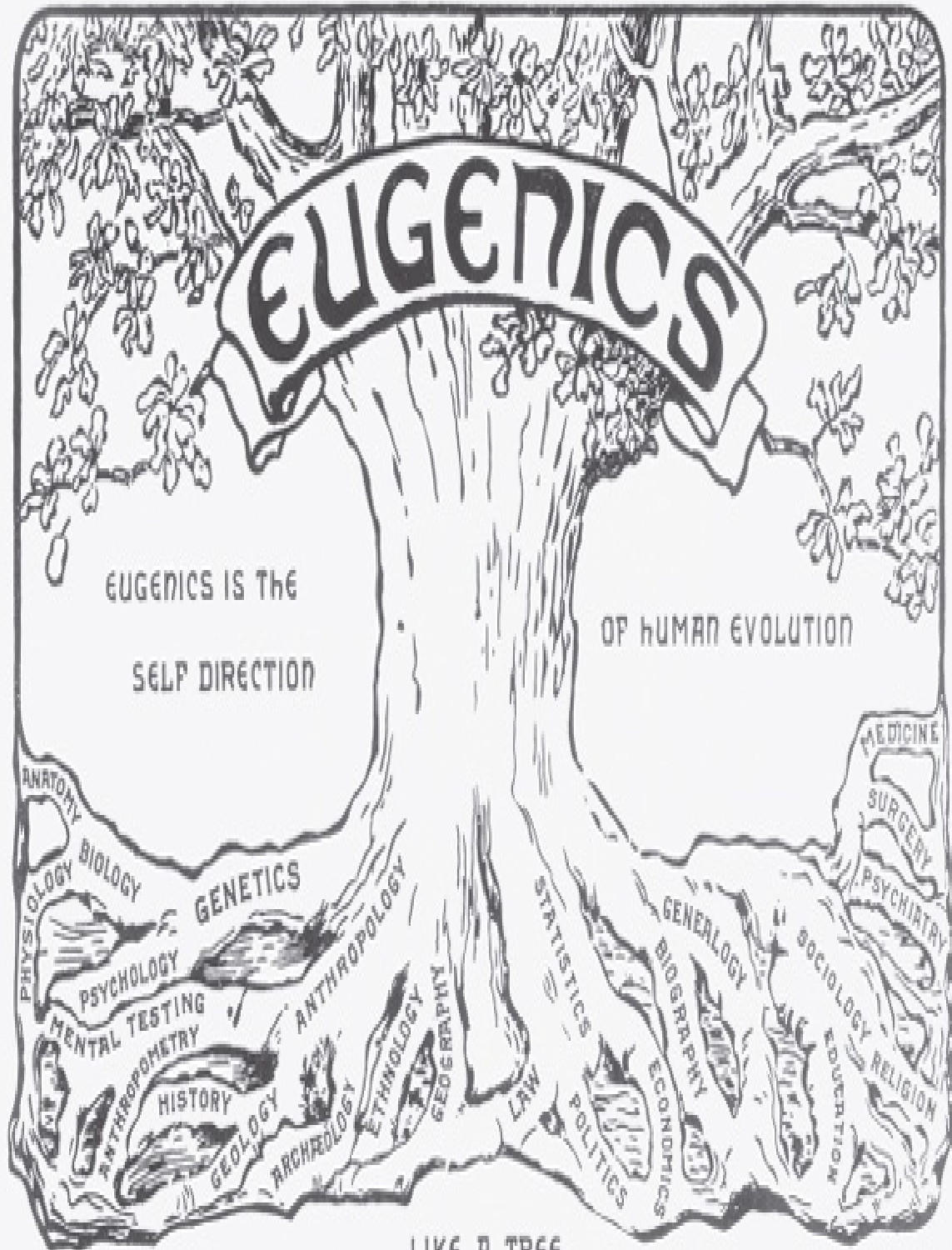
Una consecuencia de su convicción de que estos rasgos están determinados de forma genética —sostenía Galton— era que cabría la posibilidad de «mejorar» la estirpe humana engendrando preferentemente individuos con talento y evitando que los menos dotados se reprodujeran.

Es fácil [...] obtener una raza estable de perros o caballos dotados de una aptitud especial para correr, o hacer cualquier otra cosa, mediante una cuidadosa selección, de modo que sería muy práctico producir una casta de hombres sumamente dotados por medio de matrimonios sensatos durante varias generaciones consecutivas[7].

Galton introdujo el término «eugenesia» (literalmente «bien engendrado») para describir la aplicación del principio básico de la reproducción agrícola a los humanos. Con el tiempo, la eugenesia vino a hacer referencia a la «evolución humana autodirigida»: mediante la elección consciente de quiénes deberían tener hijos, los eugenistas creyeron poder atajar la «crisis eugenésica» provocada en la imaginación victoriana por los altos índices de reproducción de la raza inferior

unidos al menor tamaño familiar típico de las clases medias superiores.

Actualmente, la eugenesia es una palabra soez asociada a los racistas y los nazis, una etapa sórdida de la historia de la genética que es mejor olvidar. Sin embargo, hay que reconocer que a finales del siglo XIX y comienzos del XX la eugenesia no estaba tan corrompida, y muchos consideraban que ofrecía un auténtico potencial para mejorar no solo la sociedad en conjunto, sino también el destino de los individuos dentro de ella. Los que hoy en día podrían denominarse «la izquierda liberal» abrazaron la eugenesia con especial entusiasmo. Los socialistas fabianos —algunos de los intelectuales más progresistas de la época— se unieron a la causa, entre ellos George Bernard Shaw, que escribió que «no existe en la actualidad una excusa razonable para negarse a enfrentar el hecho de que nada puede salvar nuestra civilización salvo la fe eugenésica»[\[8\]](#). La eugenesia parecía ofrecer solución a uno de los males más persistentes de la sociedad: ese segmento de la población que es incapaz de existir fuera de una institución.



LIKE A TREE
EUGENICS DRAWS ITS MATERIALS FROM MANY SOURCES AND ORGANIZES
THEM INTO AN HARMONIOUS ENTITY.

La eugenesia tal como se percibía durante la primera parte del siglo xx: como la oportunidad de los humanos de controlar su propio destino evolutivo.

Mientras Galton predicaba lo que se conocería como «eugenesia positiva», alentando a la gente genéticamente superior a tener hijos, el movimiento eugenésico estadounidense prefirió centrarse en la «eugenesia negativa», impidiendo que lo hicieran los genéticamente inferiores. Los objetivos de cada programa eran básicamente los mismos —el perfeccionamiento de la estirpe genética humana—, pero ambos planteamientos eran muy distintos.

El interés estadounidense por eliminar los genes malos en lugar de incrementar los buenos nació de unos cuantos estudios familiares de «degeneración» y «debilidad mental» —dos términos peculiares característicos de la obsesión estadounidense por la decadencia genética— que tuvieron una gran influencia. En 1875, Richard Dugdale publicó su informe sobre el clan Juke que habitaba al norte del estado de Nueva York. Según Dugdale había en esa región varias generaciones de manzanas verdaderamente podridas: asesinos, alcohólicos y violadores. Al parecer, en la zona cercana a su hogar el mero nombre de Juke se consideraba un oprobio.

En 1912 se publicó otro estudio que también gozó de mucho prestigio; su autor, el psicólogo Henry Goddard, introdujo la palabra «idiotas» con la que definió a la «Familia Kallikak». Se trata de la historia de dos estirpes familiares nacidas de un único ancestro, que tuvo un hijo fuera del matrimonio (con una prostituta con discapacidad intelectual que conoció en una taberna mientras prestaba servicio en el ejército durante la Revolución estadounidense) además de ser padre de una familia legítima. Según Goddard, la parte ilegítima de la estirpe Kallikak era realmente desafortunada, «una raza de degenerados anormales», mientras que la parte legítima estaba constituida por honrados y respetables miembros de la comunidad. En opinión de Goddard, este «experimento natural sobre la herencia» era un relato ejemplar de genes buenos contra genes malos. La idea se reflejaba en el nombre ficticio que eligió para la familia: «Kallikak» es un híbrido de dos palabras griegas, *kalos* (hermoso, de buena reputación) y *kakos* (malo).

El propio Henry Goddard introdujo en Estados Unidos desde Europa las primeras pruebas de CI (coeficiente intelectual), un método nuevo y «riguroso» para medir el rendimiento intelectual, que parecía confirmar la impresión general de que la especie humana estaba cobrando un impulso descendente sobre una pendiente genética resbaladiza. En estos primeros momentos de las pruebas de CI se pensaba que una inteligencia elevada y una mente despierta suponían

inevitablemente una capacidad para absorber grandes cantidades de información. De modo que todo cuanto uno sabía se consideraba una especie de índice de su CI. Siguiendo este razonamiento, las primeras pruebas de CI comprendían multitud de preguntas de conocimiento general. He aquí unas cuantas correspondientes a una prueba habitual realizada a los reclutas del ejército estadounidense durante la Primera Guerra Mundial^[9]:

Elige una de las cuatro:

El wyandotte es un tipo de: 1) caballo; 2) ave; 3) ganado; 4) granito.

El amperio se utiliza para medir: 1) la energía eólica; 2) la electricidad; 3) la energía hidráulica; 4) las precipitaciones.

El número de piernas de un zulú es: 1) dos; 2) cuatro; 3) seis; 4) ocho.

[Las respuestas son 2, 2, 1.]

Cerca de la mitad de los reclutas del ejército de la nación fallaron la prueba y se les consideró «débiles mentales». Estos resultados estimularon el movimiento eugenésico en Estados Unidos: a los estadounidenses parecía preocuparles que el fondo común de genes se estuviera inundando cada vez más de genes de corta inteligencia.

Los científicos se dieron cuenta de que las políticas eugenésicas exigían un cierto conocimiento de la genética, en la que se basaban características como la debilidad mental. Con el redescubrimiento del trabajo de Mendel, parecía que realmente eso podría ser posible. A la cabeza de este empeño estaba uno de mis predecesores como director del Laboratorio de Cold Spring Harbor en Long Island. Su nombre era Charles Davenport.

En 1910, Davenport creó en Cold Spring Harbor el Registro Eugenésico (véase la figura 3 del cuadernillo de imágenes), financiado por una heredera de ferrocarriles. Su misión era recoger información básica —genealogías— sobre la genética de rasgos que iban desde la epilepsia hasta la criminalidad. Se convirtió en el centro neurálgico del movimiento eugenésico estadounidense. La misión de Cold Spring Harbor entonces era más o menos la que es ahora: hoy procuramos estar a la vanguardia de la investigación genética, y las aspiraciones de Davenport no eran menos elevadas; pero en aquellos tiempos la vanguardia era la eugenesia. Sin embargo, no cabe duda de que el programa de investigación iniciado por Davenport fue profundamente anómalo desde el principio y tuvo consecuencias horribles, aunque involuntarias.

El pensamiento eugenésico permitía todo lo que hacía Davenport, por ejemplo sus grandes esfuerzos por contratar mujeres como investigadoras de campo

porque creía que tenían mejores aptitudes sociales y de observación que los hombres. Pero, fiel al objetivo principal de la eugenesia de reducir la cantidad de genes malos e incrementar la de genes buenos, estas mujeres eran contratadas por un máximo de tres años. Eran inteligentes y educadas, y por lo tanto poseedoras por definición de genes buenos. No hubiera sido muy adecuado por parte del Registro Eugenésico mantenerlas alejadas demasiado tiempo de su destino legítimo de crear familias y transmitir su tesoro genético.

Davenport aplicó el análisis mendeliano a las genealogías de características humanas que construyó. Al principio centró su atención en unos cuantos rasgos sencillos —como el albinismo (recesivo) y la enfermedad de Huntington (dominante)—, cuyo mecanismo hereditario identificó correctamente (véase la figura 4 del cuadernillo de imágenes). Después de estos primeros éxitos se metió de lleno en un estudio sobre la genética de la conducta humana. Todo era legítimo: lo que necesitaba era una carta genealógica y cierta información sobre la historia familiar (es decir, quién, dentro de la estirpe, manifestaba la característica en cuestión), para con ello obtener conclusiones acerca de su fundamento genético. Una somera lectura de su libro *Heredity in Relation to Eugenics*, publicado en 1911, revela que el proyecto de Davenport era de gran alcance. Muestra genealogías de familias con aptitudes musicales y literarias, y la de una «familia con habilidades mecánicas e inventivas, concretamente con respecto a la construcción de barcos»[\[10\]](#) (al parecer, Davenport creía que estaba descubriendo la transmisión del gen para la construcción de barcos). Hasta afirmaba que podía reconocer distintos tipos familiares asociados con diferentes apellidos. De modo que la gente apellidada Twinings eran «anchos de espaldas, de cabello oscuro, nariz prominente, temperamento nervioso, mal genio en general, y no eran vengativos. De cejas espesas, vena humorística y sentido del ridículo; amantes de la música y los caballos»[\[11\]](#). (Véase la figura 5 del cuadernillo de imágenes.)

Todo el ejercicio resultó inútil. Hoy sabemos que es fácil que los factores medioambientales afecten a todos los caracteres en cuestión. Al igual que Galton, Davenport supuso sin razón que la naturaleza triunfaba indefectiblemente sobre la crianza. Además, en la medida en que los rasgos que había estudiado, el albinismo y la enfermedad de Huntington, tienen una base genética sencilla —están causados por una mutación concreta en un gen concreto—, en el caso de los caracteres conductuales, la base genética, si la hay, es compleja. Es posible que estén determinados por una gran cantidad de genes distintos que aportan cada uno su granito de arena al resultado final. Esta situación hace que la interpretación de datos genealógicos como los de Davenport sea prácticamente imposible. Asimismo, puede que las causas

genéticas de rasgos mal definidos como la «debilidad mental» de un individuo sean muy distintas de las de otro, de modo que toda investigación acerca de las bases genéticas de caracteres generales es en vano.

Sin entrar en consideraciones acerca del éxito o el fracaso del programa científico de Davenport, el movimiento eugenésico ya había adquirido su propio impulso. Las entidades locales de la Sociedad Eugenésica organizaban concursos en ferias estatales y premiaban a las familias que aparentemente no estaban contaminadas con genes malos. Ferias que anteriormente solo habían exhibido vacas y ovejas dignas de un premio añadían ahora a su programa concursos de «los mejores bebés» y «las familias más adecuadas». En efecto, lo que se intentaba era alentar la eugenesia positiva —instar al tipo de gente idónea a tener hijos—. Hasta en el incipiente movimiento feminista, la eugenesia era de rigor. Las defensoras feministas del control de natalidad, Marie Stopes en Gran Bretaña y Margaret Sanger en Estados Unidos, fundadoras de Paternidad Planificada, consideraban que el control de natalidad era una forma de eugenesia. Sanger lo expresó de manera concisa en 1919: «Más hijos de los adecuados, menos de los inadecuados: esa es la cuestión principal del control de natalidad»[\[12\]](#).



La «gran familia» ganadora. Concurso de las familias más adecuadas, feria estatal de Texas (1925).

Más siniestro fue el crecimiento de la eugenesia negativa —impedir que las personas no apropiadas tuvieran hijos—. En el marco de este experimento tuvo lugar en 1899 un suceso que supuso un cambio en el curso de los acontecimientos. Un muchacho llamado Clawson visitó a un médico de prisiones de Indiana llamado Harry Sharp (un nombre muy apropiado a tenor de su entusiasmo por el bisturí⁽²⁾). El problema de Clawson —o así lo diagnosticaron las autoridades médicas de la época— era la masturbación compulsiva. Contaba que desde los doce años la había estado practicando con ahínco. La masturbación se consideraba parte del síndrome general de depravación, y Sharp admitía el criterio convencional (por muy grotesco que pueda parecernos hoy día) de que los «defectos mentales» de Clawson —no había hecho progresos en la escuela— estaban causados por su compulsión. ¿La solución? Sharp realizó una vasectomía, un procedimiento por entonces recién inventado, y posteriormente declaró que había «curado» a Clawson. Como consecuencia, Sharp desarrolló su propia compulsión: realizar vasectomías.

Sharp hizo propaganda de los buenos resultados del tratamiento aplicado al muchacho (a favor de los cuales, dicho sea de paso, solo tenemos la confirmación de su propio informe) como prueba de la eficacia del procedimiento para tratar a todos aquellos que, como Clawson, habían sido catalogados de «depravados». La esterilización tenía dos cosas a su favor. En primer lugar, podría prevenir la conducta depravada como lo había hecho, según afirmaba Sharp, en el caso de Clawson. Esto, más que nada, ahorraría mucho dinero a la sociedad porque los que hubieran necesitado internamiento, tanto en prisiones como en manicomios, se convertirían en individuos «seguros» para vivir en libertad. En segundo lugar, impediría que las personas como Clawson transmitieran sus genes inferiores (depravados) a las generaciones posteriores. Sharp estaba convencido de que la esterilización ofrecía la solución perfecta a la crisis eugenésica.

Sharp era un lobista de primera, y en 1907 Indiana aprobó la primera ley de esterilización obligatoria que autorizaba a esterilizar a los «criminales, idiotas, violadores e imbéciles»^[13] confirmados. La de Indiana fue la primera de muchas: al final, treinta estados de Estados Unidos habían promulgado decretos similares, y para 1941 decenas de miles de individuos habían sido debidamente esterilizados, veinte mil de ellos solo en California. Las leyes, cuyo resultado fue que los que decidían quién podía tener hijos y quién no eran los gobiernos estatales, fueron impugnadas en los tribunales; pero en 1927, el Tribunal

Supremo apoyó el decreto de Virginia en un caso de gran importancia: el de Carrie Buck. Oliver Wendell redactó la sentencia:

Lo mejor para todo el mundo es que, en lugar de esperar a ejecutar a los descendientes depravados por un delito, o dejarles padecer su imbecilidad, la sociedad pueda impedir que aquellos que son manifiestamente inadecuados continúen su estirpe [...]. Tres generaciones de imbéciles son suficientes[14].

La esterilización también se hizo popular fuera de Estados Unidos, y no solo en la Alemania nazi: Suiza y los países escandinavos promulgaron una legislación similar.

La eugenesia no lleva implícito el racismo; los genes buenos, los que pretende fomentar la eugenesia, pueden pertenecer, en principio, a gentes de cualquier raza. Sin embargo, y empezando por Galton, quien había confirmado sus prejuicios sobre una «raza inferior» en el relato de su expedición africana, los más destacados practicantes de la eugenesia solían ser racistas que la utilizaban para proporcionar una justificación «científica» a las ideas racistas. En 1913, Henry Goddard, famoso por su trabajo sobre la familia Kallikak, realizó pruebas de CI a los inmigrantes en la isla de Ellis y halló que no menos de un 80 por ciento de nuevos estadounidenses potenciales eran obviamente «débiles mentales». Las pruebas de CI que llevó a cabo durante la Primera Guerra Mundial para el ejército de Estados Unidos mostraron una conclusión similar: el 45 por ciento de los reclutas de origen extranjero tenían una edad mental de menos de ocho años (solo el 21 por ciento de los reclutas nativos pertenecían a esta categoría). Que las pruebas fueran sesgadas —al fin y al cabo se realizaban en inglés— no se consideró de importancia: los racistas tenían la munición que necesitaban y pondrían la eugenesia al servicio de la causa.

Aunque todavía había de acuñarse el término «partidario de la supremacía blanca», Estados Unidos tenía multitud de ellos a comienzos del siglo xx. A los anglosajones blancos y protestantes (*WASP: White Anglo-Saxon Protestants*), entre los que destacaba Theodore Roosevelt, les preocupaba que la inmigración estuviera contaminando el paraíso *WASP* que, en su opinión, era Estados Unidos. En 1916, Madison Grant, potentado neoyorquino y amigo de Davenport y Roosevelt, publicó *The Passing of Great Race*, donde sostenía que los pueblos nórdicos son superiores a todos los demás, incluidos otros europeos. Para conservar el magnífico legado genético de Estados Unidos, Grant hizo campaña a favor de establecer restricciones a la inmigración de todos los que no fueran nórdicos. También defendió las políticas eugenésicas racistas:

En las actuales circunstancias, el método más práctico y prometedor para mejorar la raza es la eliminación de los elementos menos deseables de la nación privándolos del poder de contribuir a las futuras generaciones. Los criadores de ganado saben muy bien que el color de un rebaño de ganado vacuno se puede modificar mediante la destrucción continua de los matices inútiles y esto, desde luego, se aplica a otros caracteres. La oveja negra, por ejemplo, ha sido arrasada eliminando generación tras generación a todos los animales que presentaban esta fase de color[15].

A pesar de las apariencias, el libro de Grant no fue una publicación menor de un chiflado marginado: fue un éxito editorial de gran impacto. Traducido posteriormente al alemán, era de esperar que llamara la atención de los nazis. Grant recordaba con júbilo haber recibido una carta personal de Hitler en la que este afirmaba que el libro era su Biblia.

Aunque no tan eminente como Grant, se puede decir que Harry Laughlin, mano derecha de Davenport, fue el exponente del racismo «científico» más influyente de la época. Hijo de un predicador de Iowa, Laughlin era experto en pedigrí de caballos de carreras y en cría de pollos. Supervisaba las operaciones del Registro Eugenésico, pero como intrigante era de lo más eficaz. En nombre de la eugenesia promovió con fanatismo medidas de esterilización forzosa y restricciones a la entrada masiva de extranjeros de dudosa genética (es decir, aquellos que no eran noreuropeos). Especialmente importante desde el punto de vista histórico fue su papel como testigo experto en las audiencias del Congreso sobre inmigración: Laughlin dio rienda suelta a sus prejuicios, todos ellos disfrazados de «ciencia», por supuesto. Cuando los datos presentaban algún problema los falsificaba. Al encontrar inesperadamente, por ejemplo, que los hijos de inmigrantes judíos obtenían mejores resultados en la escuela pública que los nativos, Laughlin cambió las categorías que presentaba clasificando a los judíos como miembros de cualquiera que fuese la nación de la que hubieran procedido, con lo cual atenuaba su superior rendimiento. La promulgación de la Ley Johnson-Reed en 1924 (la Ley de Inmigración de 1924), que restringía seriamente la inmigración proveniente del sur de Europa y otros lugares, fue recibida como un triunfo por los que eran como Grant; fue también el momento más extraordinario de Harry Laughlin. Siendo vicepresidente unos años antes, Calvin Coolidge había optado por ignorar tanto a los nativos norteamericanos como la historia de la inmigración del país cuando declaró que «América debe seguir siendo americana»[16]. Ahora, como presidente, rubricó su deseo en una ley. (Véase la figura 6 del cuadernillo de imágenes.)

Al igual que Grant, Laughlin tenía sus partidarios entre los nazis, quienes utilizaron las leyes estadounidenses que él había promovido como modelo de su propia legislación. En 1936 aceptó con entusiasmo un título honorífico de la

Universidad de Heidelberg, que le rindió homenaje por ser el «representante clarividente de la política racial en América»[17]. Con el tiempo, sin embargo, una forma de epilepsia de aparición tardía se aseguró de que los últimos años de Laughlin fueran especialmente patéticos. Toda su vida profesional había defendido la esterilización de los epilépticos basándose en que eran genéticamente degenerados.

El libro de Hitler *Mi lucha* está saturado de un lenguaje altisonante, pseudocientífico y racista, producto del largo tiempo que Alemania llevaba afirmando su superioridad racial y de algunos de los aspectos más repulsivos del movimiento eugenésico estadounidense. Hitler escribió que el estado «debe declarar inadecuados para la reproducción a todos aquellos que estén de un modo u otro visiblemente enfermos o que hayan heredado una enfermedad que pueden por lo tanto transmitir, y llevarlo a la práctica»[18]; y en otra parte, «Los que están física y mentalmente enfermos y son indignos no deben perpetuar su sufrimiento en el cuerpo de sus hijos»[19]. Poco después de llegar al poder en 1933, los nazis habían aprobado una ley de esterilización general —la «Ley para la prevención de la progenie con defectos hereditarios»— que se basaba explícitamente en el modelo americano (Laughlin tuvo el orgullo de publicar una traducción de la ley). Al cabo de tres años habían sido esterilizadas doscientas veinticinco mil personas.

La eugenesia positiva, la que alentaba a las personas «adecuadas» a tener hijos, también prosperó en la Alemania nazi donde por «adecuado» se entendía propiamente ario. Heinrich Himmler, jefe de las SS (el cuerpo nazi de élite), consideraba su misión en términos eugenésicos: los oficiales de las SS debían asegurar el futuro genético de Alemania teniendo tantos hijos como fuera posible. En 1936, instituyó hogares especiales de maternidad para las esposas de los SS a fin de garantizar que recibieran la mejor atención posible durante el embarazo. Las proclamas del Congreso de Núremberg de 1935 incluían una «ley para la protección del linaje y el honor alemanes»[20] que prohibía el matrimonio entre alemanes y judíos e incluso «las relaciones sexuales extramatrimoniales entre judíos y ciudadanos de Alemania y castas afines»[21]. Los nazis eran incansablemente concienzudos a la hora de evitar cualquier ambigüedad reproductiva.

Lo trágico es que tampoco había ambigüedades en la Ley Johnson-Reed de Estados Unidos que Harry Laughlin se había tomado tanto trabajo en urdir. Para muchos judíos que huían de la persecución nazi, Estados Unidos constituía la primera alternativa lógica de destino, pero las políticas de inmigración restrictivas —y racistas— del país tuvieron como consecuencia que a muchos se les negara la entrada. La ley de esterilización de Laughlin no solo había servido

de modelo a Hitler para su horrendo programa, sino que su influencia en las leyes de inmigración supuso que Estados Unidos abandonara a los judíos a su destino a manos de los nazis.

En 1939, empezada la guerra, los nazis introdujeron la eutanasia. La esterilización resultaba demasiado problemática. ¿Y por qué malgastar los alimentos? A los internos de los manicomios les calificaron de «comilones inútiles». Se distribuyeron cuestionarios entre los hospitales psiquiátricos y se dieron instrucciones a comisiones de expertos para que los marcaran con una cruz en el caso de pacientes que juzgaran «indignos de vivir». Setenta y cinco mil volvieron señalados de ese modo y con el tiempo se creó la tecnología del asesinato en masa: la cámara de gas. Posteriormente, los nazis ampliaron la definición de «indignos de vivir» para incluir a grupos étnicos enteros, entre ellos los gitanos y, en especial, los judíos. Lo que vino a llamarse el Holocausto fue la culminación de la eugenesia nazi.

A la larga, la eugenesia resultó ser una tragedia para la humanidad y también un desastre para la incipiente ciencia de la genética, que no pudo escapar a la corrupción. En efecto, a pesar de la celebridad de eugenistas como Davenport, muchos científicos habían criticado el movimiento y se habían apartado de él. En 1912, Alfred Russel Wallace, codescubridor de la selección natural junto con Darwin, condenó la eugenesia por ser «sencillamente la interferencia entrometida de una intriga clerical científica y arrogante»[\[22\]](#). Thomas Hunt Morgan, famoso por su trabajo con las moscas de la fruta, dimitió por «razones científicas» de su puesto en la junta de directores científicos del Registro Eugenésico. Raymond Pearl, de la Johns Hopkins, escribió en 1928 que «los eugenistas ortodoxos van en contra de los hechos demostrados de la ciencia genética»[\[23\]](#).

La eugenesia había perdido credibilidad dentro de la comunidad científica mucho antes de que los nazis se apropiaran de ella para sus propios y terroríficos fines. La ciencia que la sustentaba era fraudulenta, y los programas sociales que se habían construido sobre ella absolutamente reprobables. No obstante, para mediados de siglo, la verdadera ciencia de la genética, concretamente la genética humana, tuvo un importante problema de relaciones públicas. Cuando en 1948 fui por primera vez a Cold Spring Harbor, la antigua sede del por entonces difunto Registro Eugenésico, nadie mencionó siquiera la «palabra E»; nadie estaba dispuesto a hablar del pasado de nuestra ciencia aun cuando todavía subsistían ejemplares atrasados de la revista alemana *Journal of Racial Hygiene* en las estanterías de su biblioteca.

Los genetistas se habían dado cuenta de que semejantes objetivos no eran científicamente viables y hacía mucho tiempo que habían abandonado la gran búsqueda del patrón hereditario de las características de la conducta humana — ya sea la «debilidad mental» de Davenport o el talento de Galton—; en cambio ahora centraban su atención en el gen y en cómo este desempeñaba su función en la célula. Durante las décadas de 1930 y 1940 se desarrollaron nuevas y más eficaces tecnologías para estudiar las moléculas biológicas aún con más detalle, y con ello llegó el momento de abordar el mayor de todos los misterios biológicos: ¿cuál es la naturaleza química del gen?

2
LA DOBLE HÉLICE
ESTO ES VIDA

Me quedé prendado del gen durante mi tercer año en la Universidad de Chicago. Hasta entonces había planeado ser naturalista y pensaba ilusionado en una profesión lejos del bullicio urbano de la zona sur de Chicago en la que me crie. Mi cambio de opinión no me vino inspirado por un profesor inolvidable, sino por un librito publicado en 1944, *¿Qué es la vida?*, cuyo autor, de origen austriaco y padre de la mecánica ondulatoria, era Erwin Schrödinger. El germen del libro lo constituía una serie de conferencias que el autor había dado el año anterior en el Instituto de Estudios Avanzados de Dublín. Me agradó que un gran físico hubiera dedicado su tiempo a escribir sobre biología. En aquellos días consideraba, como lo hacía la mayoría de la gente, que la química y la física eran las ciencias «verdaderas» y los físicos teóricos el no va más de la ciencia.

Schrödinger sostenía que la vida podía considerarse en términos de almacenamiento y transmisión de información biológica, de modo que los cromosomas eran simplemente portadores de información. Puesto que cada célula tenía que concentrar mucha información, esta debía de estar condensada en lo que Schrödinger llamaba un «mensaje cifrado hereditario» incrustado en el tejido molecular de los cromosomas. Así pues, para comprender la vida tendríamos que conocer la identidad de estas moléculas y descifrar su código. Incluso sostenía la teoría de que comprender la vida —lo que supondría descubrir el gen— podría llevarnos más allá de las leyes de la física tal como las entendíamos entonces. El libro de Schrödinger tuvo una enorme influencia. Muchos de los que llegarían a ser actores principales en el Primer Acto de la gran pieza teatral de la biología molecular, entre ellos Francis Crick, habían leído, como yo, *¿Qué es la vida?* y habían quedado impresionados.

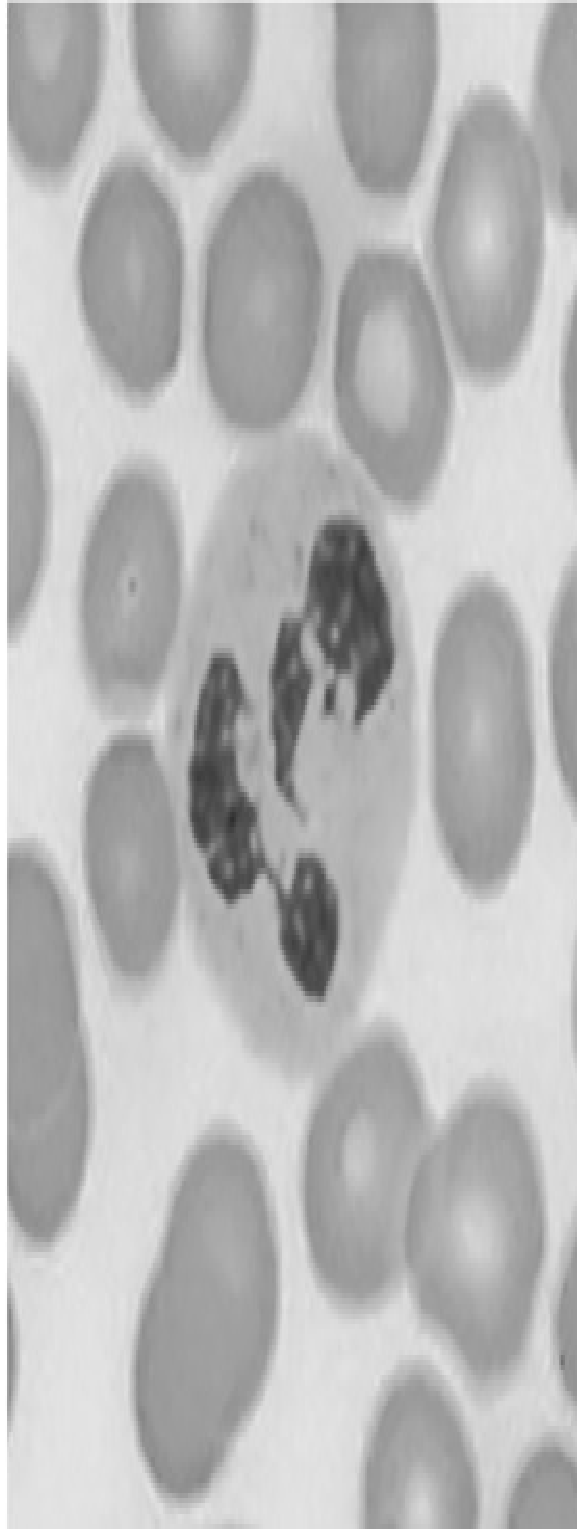


El físico Erwin Schrödinger, cuyo libro *¿Qué es la vida?* hizo que me interesara por el gen.

En mi caso, Schrödinger me llegó a lo más hondo porque a mí también me

intrigaba la esencia de la vida. Una pequeña minoría de científicos pensaba todavía que la vida dependía de una fuerza vital que emanaba de un dios todopoderoso. Pero al igual que la mayoría de mis profesores, también yo rechazaba la mera idea del vitalismo. Si una fuerza «vital» semejante llevara la batuta en el juego de la naturaleza, apenas había esperanza de que la vida pudiera comprenderse alguna vez mediante los métodos de la ciencia. Por otra parte, me atraía la idea de que la vida pudiera perpetuarse por medio de un manual de instrucciones inscrito en un código secreto. ¿Qué tipo de código molecular podía ser tan complejo para expresar todas las innumerables maravillas del mundo viviente? ¿Y qué clase de artimaña molecular podía asegurar que el código se copiara exactamente cada vez que se duplicaba un cromosoma?

En la época en que Schrödinger pronunció sus conferencias en Dublín, gran parte de los biólogos suponían que las proteínas acabarían por ser reconocidas como las principales portadoras de las instrucciones genéticas. Las proteínas son cadenas moleculares formadas por veinte eslabones distintos, los aminoácidos. Puesto que los cambios en el orden de los aminoácidos a lo largo de la cadena son prácticamente infinitos, las proteínas podían, en principio, codificar fácilmente la información en la que se basa la extraordinaria diversidad de la vida. En aquel momento, el ADN no estaba considerado como un firme candidato al título de portador de mensajes cifrados, aun cuando estaba localizado exclusivamente en los cromosomas y se conocía su existencia desde hacía unos setenta y cinco años. En 1869, Friedrich Miescher, bioquímico suizo que trabajaba en Alemania, había aislado una sustancia a la que llamó «nucleína» a partir de los vendajes empapados de pus que le había suministrado un hospital local. Puesto que el pus se compone en gran parte de glóbulos blancos, que a diferencia de los glóbulos rojos poseen núcleo y, por consiguiente, cromosomas que contienen ADN, Miescher tropezó por casualidad con una excelente fuente de ADN. Cuando más tarde descubrió que la «nucleína» solo se encontraba en los cromosomas comprendió que realmente había hecho un gran descubrimiento. En 1893 escribió: «La herencia asegura de generación en generación una continuidad en la forma que se encuentra a más profundidad aún que la molécula química. Reside en los grupos atómicos estructurales. En este sentido, soy un defensor de la teoría química de la herencia»[\[1\]](#).



Vista microscópica de células sanguíneas tratadas con un producto químico que tiñe el ADN. Con el fin de potenciar al máximo su capacidad transportadora de oxígeno, los glóbulos rojos no tienen núcleo ni, por lo tanto, ADN. Pero los glóbulos blancos, que patrullan la corriente sanguínea en busca de intrusos, tienen un núcleo que contiene cromosomas.

No obstante, durante las décadas posteriores la química seguía sin estar capacitada para la tarea de analizar el inmenso tamaño y la complejidad de la molécula de ADN. Hasta la década de 1930 no se demostró que el ADN era una larga molécula que contenía cuatro bases químicas distintas: adenina (A), guanina (G), timina (T) y citosina (C). Pero en la época en que Schrödinger pronunció sus conferencias, no estaba claro todavía cómo se unían químicamente las subunidades (llamadas desoxinucleótidos) de la molécula. Tampoco se sabía si las secuencias de las cuatro bases de las moléculas de ADN podían variar. Si el ADN era en verdad el portador del mensaje cifrado de Schrödinger, entonces la molécula tendría que poder existir en una enorme cantidad de formas diferentes. Pero en aquellos tiempos todavía se juzgaba posible que una secuencia como AGTC pudiera repetirse una y otra vez a lo largo de toda la longitud de las cadenas de ADN.

El ADN no entró en la escena de la genética hasta 1944, año en que el laboratorio de Oswald Avery del Instituto Rockefeller de la ciudad de Nueva York comunicó que las cubiertas de las bacterias de la neumonía podían transformarse. Este no era el resultado que él y sus jóvenes colegas, Colin MacLeod y Maclyn McCarty, habían esperado.

Durante más de una década el grupo de Avery había estado verificando otra observación de lo más inesperada que Fred Griffith, científico del Ministerio de Sanidad británico, había realizado en 1928. A Griffith le interesaba la neumonía y estaba estudiando su agente bacteriano, el neumococo. Se sabía que existían dos cepas denominadas «lisa» (S, de *smooth*, «lisa») y «rugosa» (R) de acuerdo con su apariencia al microscopio. Estas cepas no solo se diferenciaban visualmente, sino también por su virulencia. Si se inyectan bacterias S en un ratón, muere al cabo de unos cuantos días; si se inyectan bacterias R, el ratón permanece sano. Resulta que las células bacterianas S tienen una cubierta que impide que el sistema inmunológico del ratón reconozca al intruso. Las células R no poseen semejante cubierta y por lo tanto las defensas inmunológicas del ratón las atacan fácilmente.

A través de su participación en la sanidad pública, Griffith supo que a veces se habían aislado múltiples cepas en un solo paciente, así que sentía curiosidad por saber cuántas cepas diferentes podrían interaccionar en sus infortunados ratones. Con una mezcla hizo un descubrimiento notable: cuando inoculó bacterias S muertas por calor (inofensivas) y bacterias R normales (también inofensivas), el ratón moría. ¿Cómo podían conspirar dos cepas de bacterias inofensivas para volverse letales? Tuvo una pista cuando recuperó los neumococos de los ratones muertos y encontró bacterias S vivas. Parecía que las bacterias R, inocuas,

habían adquirido algo de la variedad S muerta; fuese lo que fuese, ese algo había permitido que la R se transformase en una cepa S viva mortal en presencia de bacterias S muertas por calor. Griffith confirmó la veracidad de esta transformación cultivando bacterias S procedentes del ratón muerto a lo largo de varias generaciones: las bacterias se reproducían conforme al tipo S, exactamente como lo haría cualquier cepa S normal. Verdaderamente se había producido una transformación genética en las bacterias R inyectadas al ratón.

Si bien este fenómeno de transformación parecía contravenir todo conocimiento, al principio las observaciones de Griffith apenas suscitaron interés en el mundo científico. Esto se debió en parte a que Griffith era tremendamente reservado y tan remiso a las grandes reuniones que rara vez asistía a los congresos científicos. Una vez se vio prácticamente obligado a dar una conferencia. Arrebuñado en un taxi y escoltado hasta la sala por sus colegas, habló en murmullos monótonos poniendo de relieve un oscuro rincón de su trabajo microbiológico pero sin mencionar la transformación bacteriana. Por suerte, sin embargo, no todos pasaron por alto el hallazgo de Griffith.

A Oswald Avery también le interesaban las cubiertas de tipo polisacárido del neumococo. Se propuso reproducir el experimento de Griffith con el fin de aislar y determinar lo que había producido que esas células R se transformaran en el tipo S. En 1944, Avery, MacLeod y McCarty publicaron sus resultados: un conjunto primoroso de experimentos que demostraban inequívocamente que el ADN era el principio transformador. El cultivo de las bacterias en el tubo de ensayo, más que en el ratón, facilitaba enormemente la búsqueda de la identidad química del factor transformador en las células S muertas por calor. Destruyendo sistemáticamente uno por uno los componentes bioquímicos de dichas células S, Avery y su grupo esperaban ver si se evitaba la transformación. En primer lugar degradaron la cubierta de tipo polisacárido de las bacterias S. La transformación se producía todavía: la cubierta no era el principio transformador. A continuación utilizaron una mezcla de dos enzimas destructoras de proteínas, la tripsina y la quimiotripsina, para degradar prácticamente todas las proteínas de las células S. Para su sorpresa, la transformación siguió sin verse afectada. Lo siguiente que hicieron fue probar una enzima (la ARNasa) que rompe el ARN (ácido ribonucleico), un segundo tipo de ácidos nucleicos similares al ADN y que posiblemente participan en la síntesis de proteínas. Una vez más se produjo la transformación. Finalmente, llegaron al ADN, exponiendo los extractos de bacterias S a la enzima destructora del ADN, la ADNasa. Esta vez dieron en el clavo. Toda la actividad que inducía la transformación en S cesó por completo. El factor transformador era el ADN.

Debido en parte a las repercusiones de este acontecimiento sorprendente, el

artículo de Avery, MacLeod y McCarty publicado en febrero de 1944 encontró respuestas de distinta índole. Muchos genetistas aceptaron sus conclusiones. Al fin y al cabo, el ADN se hallaba en todos los cromosomas; ¿por qué no habría de ser el material genético? Por el contrario, sin embargo, la mayoría de los bioquímicos dudaban de que el ADN fuera una molécula lo bastante compleja para actuar de depositario de una cantidad de información biológica tan amplia. Seguían creyendo que se comprobaría que las proteínas, el otro componente de los cromosomas, constituían la sustancia hereditaria. En principio, como señalaban los bioquímicos con razón, resultaría mucho más fácil codificar un gran conjunto de información compleja utilizando el alfabeto de veinte letras correspondientes a los aminoácidos de las proteínas que el alfabeto de cuatro letras correspondientes a los nucleótidos del ADN. El químico de proteínas Alfred Mirsky, compañero de Avery en el Instituto Rockefeller, rechazó de un modo especialmente vehemente que el ADN fuera la sustancia genética. Sin embargo, para entonces Avery ya no estaba en activo. El Instituto Rockefeller le había jubilado obligatoriamente a los sesenta y cinco años.

Avery perdió algo más que la oportunidad de defender su trabajo frente a los ataques de sus colegas: nunca le dieron el Premio Nobel, al que sin duda tenía derecho por identificar el ADN como principio transformador. Puesto que la comisión Nobel hace públicos sus archivos cincuenta años después de cada premio, sabemos ahora que la candidatura de Avery fue bloqueada por el químico físico sueco Einar Hammarsten. Aunque la reputación de Hammarsten se basaba en gran parte en que había producido muestras de ADN de una calidad sin precedentes, todavía creía que los genes eran una clase de proteínas sin descubrir. De hecho, incluso después de haberse descubierto la doble hélice, Hammarsten siguió insistiendo en que Avery no debería recibir el Nobel hasta después de que el mecanismo de transformación del ADN se hubiera resuelto por completo. Avery murió en 1955; si hubiera vivido unos cuantos años más, habría conseguido el premio casi con toda seguridad.

Cuando llegué a la Universidad de Indiana en el otoño de 1947 con el proyecto de ir en busca del gen para mi tesis doctoral, el artículo de Avery salía una y otra vez en las conversaciones. Para entonces, nadie dudaba de la reproducibilidad de sus resultados, y un trabajo más reciente salido del Instituto Rockefeller hacía mucho menos probable que las proteínas resultaran ser los agentes genéticos de la transformación bacteriana. El ADN se había convertido al fin en un objetivo importante para los químicos que fijaban su mirada en el siguiente descubrimiento. En Cambridge, Inglaterra, el astuto químico escocés Alexander

Todd aceptó el reto de identificar los enlaces químicos que unían los nucleótidos en el ADN. Para principios de 1951, su laboratorio había demostrado que estos enlaces eran siempre los mismos, tanto que la estructura del ADN era muy regular. Durante el mismo periodo, el refugiado de origen austriaco Erwin Chargaff, del Colegio de Médicos y Cirujanos de la Universidad de Columbia, utilizó la nueva técnica de la cromatografía de papel para medir las cantidades relativas de las cuatro bases en muestras de ADN extraídas de diversos vertebrados y bacterias. En la medida en que en algunas especies predominaban la adenina y la timina, en otras el ADN tenía más guanina y citosina. De este modo se presentaba la posibilidad de que dos moléculas de ADN no tuvieran la misma composición.

En Indiana me incorporé a un pequeño grupo de científicos visionarios, la mayoría físicos y químicos que estudiaban el proceso reproductivo de los virus que atacan bacterias (bacteriófagos, fagos para abreviar). El grupo de los Fagos nació cuando mi director de tesis, el médico italiano Salvador Luria, y su íntimo amigo, el físico teórico de origen alemán Max Delbrück, formaron equipo con el químico físico estadounidense Alfred Hershey. Durante la Segunda Guerra Mundial, tanto Luria como Delbrück fueron declarados extranjeros enemigos y, por lo tanto, no aptos para prestar servicio en el esfuerzo bélico de la ciencia estadounidense, aun cuando Luria, que era judío, se había visto obligado a salir de Francia hacia la ciudad de Nueva York y Delbrück había huido de Alemania por oposición al nazismo. Excluidos de este modo, siguieron trabajando en sus respectivos laboratorios universitarios —Luria en Indiana y Delbrück en Vanderbilt— y colaboraron en experimentos con fagos durante sucesivos veranos en Cold Spring Harbor. En 1943 unieron sus fuerzas a las del brillante y taciturno Hershey, que a la sazón investigaba los fagos por su cuenta en la Universidad de Washington en St. Louis.

El programa del Grupo de los Fagos se basaba en su convicción de que los fagos, al igual que todos los virus, eran en realidad genes desnudos. Este concepto lo había propuesto por primera vez en 1922 el imaginativo genetista estadounidense Herman J. Muller, quien tres años después demostró que los rayos X producían mutaciones. El Premio Nobel le llegó con retraso en 1946, justo después de incorporarse al claustro de profesores de la Universidad de Indiana. De hecho, fue su presencia lo que me condujo a Indiana. Al haber comenzado su carrera bajo la dirección de T.H. Morgan, Muller sabía mejor que nadie cuánto había evolucionado la genética a lo largo de la primera mitad del siglo xx, y sus clases me cautivaron durante mi primer trimestre. Sin embargo, su trabajo sobre las moscas de la fruta (*Drosophila*) me pareció que pertenecía al pasado más que al futuro, por lo que no consideré por mucho tiempo hacer la

investigación para mi tesis bajo su dirección. Opté en su lugar por los fagos de Luria, un tema experimental aún más rápido que la *Drosophila*: los cruzamientos genéticos de fagos realizados un día podían analizarse al siguiente.

Para la investigación de mi tesis doctoral, Luria hizo que siguiera sus pasos estudiando cómo mataban los rayos X las partículas de los fagos. Al principio, tenía la esperanza de demostrar que la muerte viral estaba causada por un daño en el ADN del fago. Sin embargo, al final tuve que admitir de mala gana que mi planteamiento experimental nunca podría dar respuestas inequívocas a nivel químico. Solo podía sacar conclusiones biológicas. Aunque efectivamente los fagos eran en realidad genes desnudos, comprendí que las respuestas que estaba buscando el Grupo de los Fagos solo podrían llegar mediante una química avanzada. El ADN tenía que superar de algún modo su carácter de abreviatura; tenía que entenderse como una estructura molecular en todo su detalle químico.

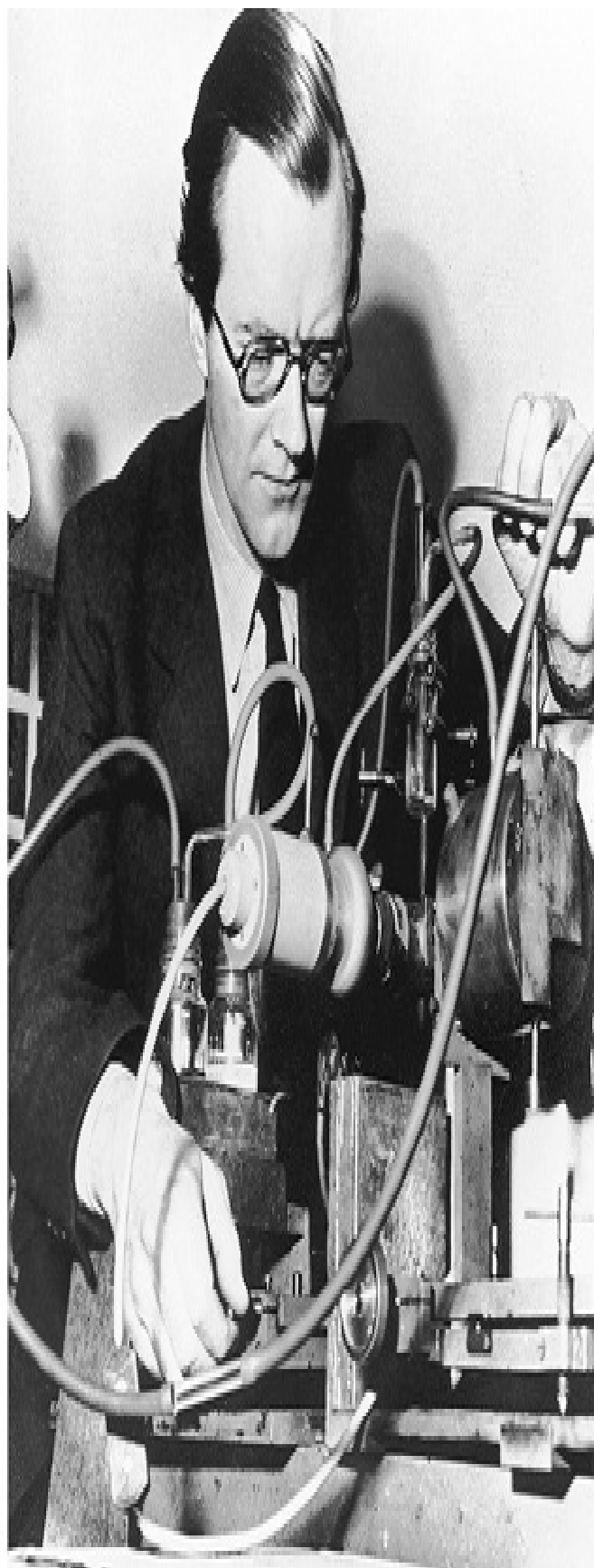
Al acabar mi tesis, no vi más alternativa que trasladarme a un laboratorio donde pudiera estudiar la química del ADN. Desgraciadamente, sin embargo, sin saber casi nada de química pura me habría metido en honduras intentando difíciles experimentos de química orgánica o química física. Por lo tanto, en el otoño de 1950, acepté una beca posdoctoral para ir a Copenhague al laboratorio del bioquímico Herman Kalckar que estaba estudiando la síntesis de las pequeñas moléculas que componen el ADN; enseguida comprendí que su planteamiento bioquímico nunca conduciría a un conocimiento de la esencia del gen. Cada día que pasara en su laboratorio supondría un día más de retraso en aprender cómo transporta el ADN la información genética.

No obstante, mi año en Copenhague resultó productivo. Para escapar de la fría primavera danesa, los meses de abril y mayo los pasé en la Estación Zoológica de Nápoles. Durante mi última semana allí, asistí a un pequeño congreso sobre métodos de difracción de rayos X para determinar la estructura tridimensional de las moléculas. La difracción de rayos X es una forma de estudiar la estructura atómica de cualquier molécula que se pueda cristalizar. El cristal se bombardea con rayos X, los cuales rebotan en sus átomos y se dispersan. El patrón de dispersión suministra información acerca de la estructura de la molécula, pero esto solo no basta para dar con la estructura. La información adicional necesaria es la llamada «transición de fase», que tiene que ver con las propiedades ondulatorias de la molécula. Resolver el problema de fase no era sencillo, y en aquel momento solo los científicos más audaces estaban dispuestos a emprender la tarea. Gran parte de los resultados obtenidos con métodos de difracción se han logrado en moléculas relativamente sencillas.

No esperaba gran cosa del congreso. Creía que tendría que pasar más de una década antes de llegar a un conocimiento tridimensional de la estructura proteica

o de la del ADN. Las primeras fotos de rayos X eran decepcionantes e indicaban que no existían muchas probabilidades de que el ADN revelara sus secretos a través de ellos. Estos resultados eran de esperar puesto que se pensaba que las secuencias exactas del ADN serían distintas de una molécula a otra. En buena lógica, la consiguiente irregularidad de las configuraciones de superficie impediría que las largas y finas cadenas de ADN se hallaran nítidamente una al lado de la otra en las estructuras periódicas y regulares necesarias para que los análisis de rayos X dieran buenos resultados.

Por lo tanto, fue una delicia y una sorpresa escuchar a última hora la conferencia sobre el ADN de un inglés de treinta y cuatro años llamado Maurice Wilkins del laboratorio de biofísica del King's College de Londres. Wilkins era un físico que durante la guerra había trabajado en el Proyecto Manhattan. En su opinión, y coincidía con la de muchos de los científicos participantes, el lanzamiento de la bomba sobre Hiroshima y Nagasaki, presuntamente la culminación de todo su trabajo, supuso una profunda desilusión. Pensó en abandonar la ciencia y dedicarse a pintar en París, pero se interpuso la biología. Él también había leído el libro de Schrödinger y ahora estaba atacando el ADN con difracción de rayos X.



Maurice Wilkins en su laboratorio del King's College de Londres.

Mostró la fotografía de un patrón de difracción de rayos X que había obtenido recientemente: sus numerosas y precisas reflexiones indicaban una disposición cristalina sumamente uniforme. La conclusión inmediata era que el ADN debía de tener una estructura regular, cuyo esclarecimiento bien podría revelar la naturaleza del gen. En un instante me vi trasladándome a Londres para ayudar a Wilkins a descubrir tal estructura. Sin embargo, mis intentos de conversar con él después de su conferencia fracasaron por completo. A pesar de mis esfuerzos solo conseguí que manifestara su convencimiento de que había por delante un arduo trabajo.

Mientras yo daba palos de ciego, de regreso a Estados Unidos Linus Pauling, el eminente químico de Caltech, anunció una victoria de gran magnitud: había descubierto la disposición exacta en la que se pliegan las cadenas de aminoácidos (polipéptidos) para formar las proteínas, y a esta estructura la llamó α -hélice (hélice alfa). Que fuera Pauling quien hiciera este descubrimiento no fue una sorpresa: era la máxima figura científica del momento. Su libro *The Nature of the Chemical Bond* sentó los cimientos de la química moderna, y para los químicos de la época era la Biblia. Pauling había sido un niño precoz. Cuando tenía nueve años, su padre, un boticario de Oregón, escribió al periódico *Oregonian* pidiendo que le sugiriesen material de lectura para un hijo suyo aficionado a los libros, añadiendo que ya había leído la Biblia y *El origen de las especies* de Darwin. Resulta admirable que tras la muerte precoz del padre de Pauling, lo que acarreó la ruina económica de la familia, el joven prometedor se las ingeniara para obtener una formación.

En cuanto regresé a Copenhague estuve leyendo acerca de la α -hélice de Pauling. Para mí fue una sorpresa que no basara su modelo en datos experimentales de difracción de rayos X. En cambio, su larga experiencia como químico estructural fue lo que le animó a deducir qué tipo de pliegue helicoidal sería el más compatible con las características químicas esenciales de la cadena polipeptídica. Pauling fabricó modelos a escala de las distintas partes de la molécula proteica elaborando esquemas verosímiles en tres dimensiones. Había reducido el problema a una especie de rompecabezas tridimensional de una manera sencilla a la par que brillante.

Ahora la cuestión era saber si la α -hélice era correcta además de bonita. Apenas una semana después obtuve la respuesta. Sir Lawrence Bragg, el inventor inglés de la cristalografía de rayos X y premio Nobel de Física en 1915, vino a Copenhague y contó emocionado que su joven colega, el químico de

origen austríaco Max Perutz, había utilizado de forma ingeniosa polipéptidos sintéticos para confirmar la precisión de la α -hélice de Pauling. Para el Laboratorio Cavendish de Bragg fue una victoria agri dulce. El año anterior habían perdido completamente una oportunidad en el artículo donde esbozaban posibles pliegues helicoidales en las cadenas polipeptídicas.



Lawrence Bragg (a la izquierda) con Linus Pauling, que porta un modelo de la α -hélice.

Para entonces, Salvador Luria había arreglado provisionalmente el que yo ocupara un puesto de investigador en el Cavendish. Situado en la Universidad de Cambridge, este era el laboratorio más famoso en el conjunto de la ciencia. Ernest Rutherford describió aquí por primera vez la estructura del átomo. En aquellos momentos era el imperio de Bragg y yo iba a trabajar de aprendiz del químico inglés John Kendrew, interesado en determinar la estructura tridimensional de la proteína mioglobina. Luria me aconsejó que visitara el Cavendish lo antes posible. Como Kendrew estaba en Estados Unidos, sería Max Perutz quien me iba a evaluar. Anteriormente, Kendrew y Perutz habían creado juntos la Unidad para el estudio de la estructura de sistemas biológicos del Medical Research Council (MRC).

Un mes después en Cambridge, Perutz me aseguró que podría dominar enseguida la teoría necesaria de difracción de rayos X y que no debería tener dificultad en congeniar con los demás en su diminuta Unidad del MRC. Fue para mí un alivio que mi formación biológica no le disuadiera, como tampoco a Bragg, que bajó de su despacho para examinarme.

Tenía veintitrés años cuando regresé a la Unidad del MRC en Cambridge a principios de octubre. Me encontré compartiendo el espacio de la sala de bioquímica con un exfísico de treinta y cinco años, Francis Crick, que había pasado la guerra trabajando sobre minas magnéticas para el Almirantazgo. Cuando terminó la guerra, Crick había planeado seguir en la investigación militar, pero después de leer *¿Qué es la vida?* de Schrödinger se inclinó por la biología. Ahora estaba en el Cavendish para tratar de obtener la estructura tridimensional de las proteínas con vistas a su doctorado.

Crick siempre se sintió fascinado por las complejidades de los problemas importantes. De niño aburría a sus padres con sus interminables preguntas, por lo que se vieron obligados a comprarle una enciclopedia para niños con la esperanza de que su curiosidad quedara satisfecha. Pero esto solo le hizo más inseguro: confió a su madre el temor de que todo se habría descubierto para cuando él se hiciera mayor, no dejándole nada por hacer. Su madre le tranquilizó asegurándole (correctamente, como así ocurrió) que quedarían una o dos cosas para que él las descubriera.



Francis Crick con el tubo de rayos X del Cavendish.

Crick era un gran conversador e invariablemente el centro de atención de

cualquier reunión. Su risa estruendosa siempre estaba resonando por los pasillos del Cavendish. En su calidad de teórico residente de la Unidad del MRC, solía proponer una buena idea original al menos una vez al mes y explicaba la última con todo lujo de detalles a cualquiera que estuviera dispuesto a escuchar. La mañana que nos conocimos se interesó cuando supo que mi propósito al ir a Cambridge era aprender suficiente cristalografía para intentar dilucidar la estructura del ADN. Luego le pedí su opinión acerca de utilizar el método de construcción de modelos de Pauling para intentarlo. ¿Necesitaríamos muchos más años de experimentos de difracción antes de que el modelado fuera factible? Para ponernos al día más deprisa sobre la situación de los estudios estructurales del ADN, Crick invitó a Maurice Wilkins, amigo suyo desde que acabó la guerra, a que viniera desde Londres a comer un domingo. Entonces pudimos enterarnos de los progresos que había realizado Wilkins desde su conferencia en Nápoles.

Wilkins estaba convencido de que la estructura del ADN era una hélice formada por varias cadenas de nucleótidos enlazados enrolladas unas alrededor de las otras. Lo que quedaba por establecer era el número de cadenas. En aquel momento, Wilkins era partidario de tres a tenor de sus medidas de la densidad de fibras de ADN. Tenía ganas de empezar a construir un modelo, pero había tropezado con un obstáculo en forma de una nueva incorporación a la Unidad de Biofísica del King's College, Rosalind Franklin.

Franklin era una especialista en química física de treinta y un años formada en Cambridge y una científica obsesivamente profesional; por su vigésimo noveno cumpleaños lo único que pidió fue una suscripción a la revista técnica de su especialidad, *Acta Crystallographica*. Lógica y precisa, era impaciente con los que actuaban de otra manera. Y era dada a las opiniones tajantes; en una ocasión tildó a su director de tesis doctoral, el futuro premio Nobel Ronald Norrish, de «estúpido, intolerante, mentiroso, maleducado y tiránico»[2]. Fuera del laboratorio, era una montañera decidida y valerosa, y como procedía de la alta sociedad londinense, pertenecía a un mundo social más elevado que la mayoría de los científicos. A veces, al final de un duro día de trabajo, cambiaba la bata por un elegante vestido de noche y desaparecía en la oscuridad.



Rosalind Franklin durante una de las excursiones de montaña que tanto le gustaba hacer en vacaciones.

Recién llegada de París, donde había pasado cuatro años investigando la cristalografía de rayos X del grafito, Franklin fue asignada al proyecto del ADN mientras Wilkins estaba fuera del King's. Lamentablemente, enseguida se demostró que ambos eran incompatibles. Franklin, directa y concentrada en los datos, y Wilkins, retraído y reflexivo, no estaban destinados a colaborar. Poco después de que Wilkins aceptara nuestra invitación a comer, los dos habían tenido una pelea tremenda en la que Franklin había insistido en que no se podía comenzar la construcción de modelos antes de que se recogieran datos de difracción mucho más amplios. Ahora no se hablaban, y Wilkins no tendría oportunidad de enterarse de sus progresos hasta que Franklin presentara su trabajo en el seminario del laboratorio previsto para principios de noviembre. Si queríamos escuchar, Crick y yo podíamos ir como invitados de Wilkins.

Crick no pudo ir al seminario, de modo que asistí yo solo y luego le informé acerca de los datos del ADN cristalino que me parecían más importantes y útiles para nosotros. Concretamente, describí de memoria las medidas de las repeticiones cristalográficas y el contenido en agua que había realizado Franklin. Esto incitó a Crick a empezar a esbozar redes helicoidales en una hoja de papel, explicando que la nueva teoría helicoidal que había ideado con Bill Cochran y Vladimir Vand a partir de los datos de rayos X nos permitiría, incluso a mí, un antiguo observador de aves, predecir con exactitud los patrones de difracción que se esperaban de los modelos moleculares que pronto construiríamos en el Cavendish.

Tan pronto como regresamos a Cambridge, hice planes para que el taller mecánico del Cavendish construyera los modelos del átomo de fósforo necesarios para los pequeños segmentos del soporte azúcar-fosfato que se encuentran en el ADN. En cuanto pudimos disponer de ellos, probamos distintas formas en las que los soportes podrían enrollarse mutuamente en el centro de la molécula de ADN. Su estructura atómica regular y periódica debería permitir que los átomos se unieran en una conformación coherente y repetida. Siguiendo la corazonada de Wilkins, nos concentramos en los modelos de tres cadenas. Cuando uno de estos tuvo visos de verosimilitud, Crick telefoneó a Wilkins para anunciarle que teníamos un modelo que pensábamos podría ser el del ADN.

Al día siguiente, Wilkins y Franklin se acercaron a ver lo que habíamos hecho. La amenaza de una competencia imprevista les unió por un momento en un propósito común. A Franklin le faltó tiempo para encontrarle defectos a nuestro concepto de base. Me parecía recordar que ella había informado de la escasa

presencia de agua en el ADN cristalino. De hecho, ocurría todo lo contrario. Como era un novato en cristalografía, había confundido los términos «celdilla unidad» y «unidad asimétrica». En realidad, el ADN cristalino era rico en agua. En consecuencia, señaló Franklin, el soporte tenía que estar en el exterior y no, como sosteníamos nosotros, en el centro, aunque solo fuera para dar cabida a todas las moléculas de agua que había observado en sus cristales.

Ese infortunado día de noviembre se ensombreció. Franklin afianzó su oposición a la construcción de modelos. Su intención era seguir haciendo experimentos y no jugar con representaciones de átomos Tinkertoy(3). Y lo que era peor, sir Lawrence Bragg transmitió el mensaje de que Crick y yo debíamos desistir de todo nuevo intento de construir un modelo del ADN. Además, la investigación del ADN se había asignado por decreto al laboratorio del King's, y Cambridge debía seguir centrando su atención exclusivamente en las proteínas. No tenía sentido que dos laboratorios financiados por el MRC compitieran mutuamente. Sin más ideas brillantes, Crick y yo nos vimos obligados a apartarnos de mala gana, al menos de momento.

No era un buen momento para verse condenado a apartarse del ADN. Linus Pauling había escrito a Wilkins pidiéndole una copia del patrón de difracción del ADN cristalino. Aunque Wilkins se había negado alegando que quería más tiempo para interpretarlo él mismo, Pauling no tenía por qué depender de los datos del King's. Si quería, podía iniciar fácilmente serios estudios de difracción de rayos X en Caltech.

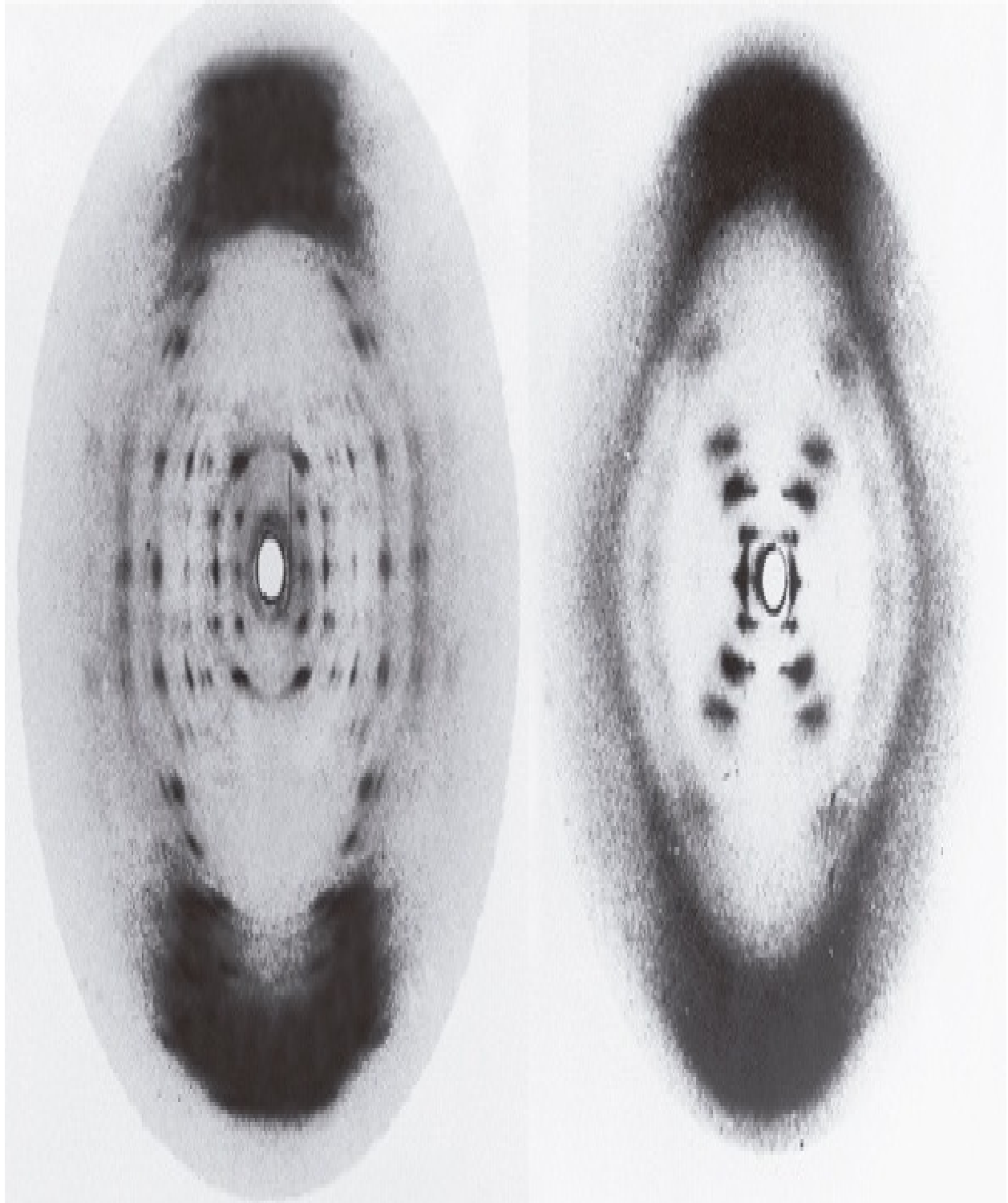
La primavera siguiente evité como debía el ADN y empecé a ampliar los estudios de antes de la guerra sobre el virus en forma de lápiz del mosaico del tabaco, utilizando para ello el nuevo y potente haz de rayos X del Cavendish. El trabajo experimental no era excesivo y me dejaba mucho tiempo para vagar por diversas bibliotecas de Cambridge. En el edificio de zoología leí el artículo de Erwin Chargaff en el que presentaba su descubrimiento de que las bases del ADN adenina y timina se presentaban, al igual que la guanina y la citosina, en cantidades aproximadamente iguales. Al enterarse de estas proporciones uno a uno, Crick se preguntó si cabría la posibilidad de que durante la duplicación los residuos de adenina y timina se atrajeran mutuamente, y si pudiera existir la correspondiente atracción entre la guanina y la citosina. Si así fuera, las secuencias de bases de las cadenas «paternas» (por ejemplo, ATGC) tendrían que ser complementarias a las de las cadenas «hijas» (produciendo en este caso TACG).

Estos pensamientos siguieron siendo inútiles hasta que Erwin Chargaff pasó por Cambridge en el verano de 1952 de camino a París para asistir al Congreso Internacional de Bioquímica. Chargaff expresó su disgusto de que ni Crick ni yo

viéramos la necesidad de conocer las estructuras químicas de las cuatro bases. Se enfadó aun más cuando le dijimos que cuando surgía la necesidad solamente podíamos buscar las estructuras en los manuales. Me quedé con la esperanza de que los datos de Chargaff resultaran inútiles. Sin embargo, Crick estaba dispuesto a realizar varios experimentos a la búsqueda de «sándwiches» moleculares que pudieran formarse cuando la adenina y la timina (o alternativamente la guanina y la citosina) se mezclaban en una solución. Pero estos experimentos no llegaron a ninguna parte.

Al igual que Chargaff, Linus Pauling también asistió al Congreso Internacional de Bioquímica, donde la gran noticia la constituían los últimos resultados del Grupo de los Fagos. Alfred Hershey y Martha Chase en Cold Spring Harbor acababan de confirmar el principio transformador de Avery: ¡el ADN era el material hereditario! Hershey y Chase demostraron que únicamente el ADN del fago se introduce en las células bacterianas; su cubierta proteica permanece fuera. Era más evidente que nunca que si teníamos que descubrir la esencia del gen deberíamos conocer la molécula del ADN. Como el resultado de Hershey y Chase era la comidilla general, yo estaba seguro de que Pauling aplicaría su formidable inteligencia y su sabiduría química al problema del ADN.

A principios de 1953 publicó, en efecto, un artículo en el que esbozaba la estructura del ADN. Lo leí con ansiedad y vi que lo que proponía era un modelo de tres cadenas con soportes de azúcar-fosfato que formaban un denso núcleo central. Someramente era similar a nuestro chapucero modelo de quince meses atrás. Pero en lugar de utilizar átomos de carga positiva (por ejemplo, Mg^{2+}) para estabilizar los soportes de carga negativa, Pauling insinuaba, de modo poco ortodoxo, que los fosfatos se unían por medio de enlaces de hidrógeno. Sin embargo a mí, el biólogo, me parecía que tales enlaces de hidrógeno exigían unas condiciones sumamente ácidas que no se encontraban nunca en las células. Una loca carrera al cercano laboratorio de química orgánica de Alexander Todd confirmó lo que yo creía: había sucedido lo imposible. El químico más famoso, cuando no el mejor, había malinterpretado su química. En efecto, Pauling había eliminado de golpe la A del ADN. Nuestra presa era el ácido desoxirribonucleico, pero la estructura que proponía ni siquiera era ácida.



Fotografías de rayos X de las formas A y B del ADN obtenidas por Maurice Wilkins y Rosalind Franklin, respectivamente. Las diferencias en la estructura molecular están motivadas por las diferencias en la cantidad de agua asociada a cada molécula de ADN.

Rápidamente, llevé el manuscrito a Londres para informar a Wilkins y Franklin de que la partida no había terminado todavía. Convencida de que el ADN no era una hélice, Franklin no deseaba siquiera leer el artículo y perder el tiempo con las ideas helicoidales de Pauling, aunque le ofrecí los argumentos de Crick a favor de las hélices. Sin embargo, las novedades que llevaba interesaron mucho a Wilkins; ahora estaba más seguro que nunca de que el ADN era helicoidal. Para demostrarlo, me enseñó una fotografía obtenida más de seis meses antes por un alumno de Franklin, Raymond Gosling, que había expuesto la forma B del ADN a los rayos X. Hasta ese momento yo ni siquiera sabía que existía una forma B. Franklin había dejado de lado esta fotografía —conocida como Fotografía 51— prefiriendo concentrarse en la forma A, pues pensaba que esta tendría más posibilidades de producir datos útiles. El patrón de rayos X de la forma B era una nítida cruz. Puesto que Crick y otros ya habían deducido que semejante patrón de reflexiones estaría producido por una hélice, esta prueba dejaba claro que el ADN tenía que ser una hélice. En realidad no fue una sorpresa, a pesar de las reservas de Franklin. La propia geometría indicaba que una hélice era la disposición más lógica para una larga hilera de unidades periódicas como los nucleótidos del ADN. Pero todavía no sabíamos qué aspecto tenía esa hélice, ni de cuántas cadenas constaba.

Había llegado el momento de reanudar la construcción de modelos helicoidales del ADN. Pauling iba a comprender enseguida que estaba equivocado. Insté a Wilkins a no perder tiempo, pero él quiso esperar hasta que Franklin hubiera completado su salida hacia otro laboratorio prevista para finales de la primavera. Había decidido trasladarse para evitar los disgustos en el King's. Antes de partir, le habían ordenado que dejara de trabajar con el ADN y había pasado muchas de sus imágenes de difracción a Wilkins.

Cuando regresé a Cambridge y di la noticia de la forma B del ADN, Bragg ya no vio razón alguna para que Crick y yo nos mantuviéramos apartados del ADN. Deseaba con fervor que la estructura del ADN se descubriera a este lado del Atlántico, que era el suyo. Así que volvimos a la construcción de modelos buscando la forma en que los componentes básicos conocidos del ADN —el soporte de la molécula y las cuatro bases, adenina, timina, guanina y citosina— pudieran encajar para formar una hélice. Encargué al taller del Cavendish que nos fabricara un conjunto de bases metálicas, pero en mi opinión no lo hacían lo bastante rápido: acabé recortando aproximaciones groseras de cartulina dura.

Para entonces me di cuenta de que, en realidad, las pruebas de las medidas de densidad del ADN indicaban un modelo de dos cadenas más que de tres. Así que decidí investigar dobles hélices verosímiles. Como biólogo, era más partidario de la idea de una molécula genética de dos componentes antes que de tres. Al fin

y al cabo, los cromosomas, como las células, se multiplican duplicándose, no triplicándose.

Sabía que nuestro modelo anterior, con el soporte en el interior y las bases colgando hacia fuera, era erróneo. Las pruebas químicas de la Universidad de Nottingham, que había pasado por alto durante demasiado tiempo, indicaban que las bases debían de estar unidas unas a otras por enlaces de hidrógeno. Los datos de difracción de rayos X daban a entender que, si se hallaban en el centro de la molécula, solo podrían formar enlaces regulares como este. Pero ¿cómo podían unirse por pares? Durante dos semanas mi fracaso fue total, despistado por un error en mi manual sobre química de los ácidos nucleicos. Afortunadamente, el 27 de febrero, Jerry Donohue, químico teórico de Caltech de visita en el Cavendish, señaló que el manual estaba equivocado, de modo que modifiqué la posición de los átomos de hidrógeno en mis moléculas de cartulina.

Al día siguiente, 28 de febrero de 1953, todos los elementos clave del modelo del ADN encajaron en su lugar preciso. Las dos cadenas se mantenían unidas mediante fuertes enlaces de hidrógeno entre los pares de bases adenina-timina y guanina-citosina. Las deducciones de Crick del año anterior basándose en las investigaciones de Chargaff habían sido correctas. Ciertamente, la adenina se une a la timina y la guanina a la citosina, pero no a través de superficies planas formando sándwiches moleculares. Cuando llegó, Crick lo comprendió todo al momento y dio su bendición a mi esquema de emparejamiento de bases. Se dio cuenta inmediatamente de que el resultado sería que los dos filamentos de la doble hélice giraban en direcciones opuestas. (Véanse los diagramas 1 y 2 del cuadernillo de imágenes.)

Fue un momento excepcional. Estábamos seguros de que era eso. Algo tan sencillo y elegante tenía que ser cierto. Lo que nos produjo más entusiasmo fue la complementariedad de las secuencias de bases a lo largo de las dos cadenas. Si sabías la secuencia —el orden de las bases— a lo largo de una cadena, automáticamente sabías la secuencia a lo largo de la otra. Inmediatamente era evidente que este debía de ser el modo en que los mensajes genéticos de los genes se copian con tanta exactitud cuando los cromosomas se duplican antes de la división celular. La molécula se «desenrollaría» formando dos filamentos sueltos, cada uno de los cuales podría servir entonces de modelo para la síntesis de un nuevo filamento, de modo que una doble hélice se convertiría en dos.

En *¿Qué es la vida?*, Schrödinger había insinuado que el lenguaje de la vida podría ser como un código Morse, una serie de puntos y rayas. No andaba muy descaminado. El lenguaje del ADN es una serie lineal de A, T, G y C. Y lo mismo que al transcribir la página de un libro se puede producir un curioso error tipográfico, la extraña equivocación se introduce furtivamente cuando todas

estas A, T, G, y C se copian a lo largo de un cromosoma. Estos errores son las mutaciones de las que los genetistas llevan hablando desde hace casi cincuenta años. Cámbiese una «i» por una «e» y «mis» se convierte en «mes» en español; cámbiese una T por una C y «ATG» pasa a ser «ACG» en el ADN. (Véase el diagrama 3 del cuadernillo de imágenes.)

La doble hélice tenía sentido tanto desde el punto de vista químico como biológico. Ahora no había que preocuparse por la insinuación de Schrödinger de que las nuevas leyes de la física podrían ser necesarias para comprender cómo se duplica el mensaje cifrado hereditario: en realidad, los genes no se diferenciaban del resto de la química. Ese mismo día, durante el almuerzo en el Eagle, la taberna prácticamente contigua al Laboratorio Cavendish, Crick, siempre hablador, no pudo evitar contarle a todo el mundo que acabábamos de averiguar el «secreto de la vida». Yo mismo, aunque no menos exaltado con la idea, habría esperado hasta que tuviéramos un bonito modelo tridimensional que mostrar con orgullo.

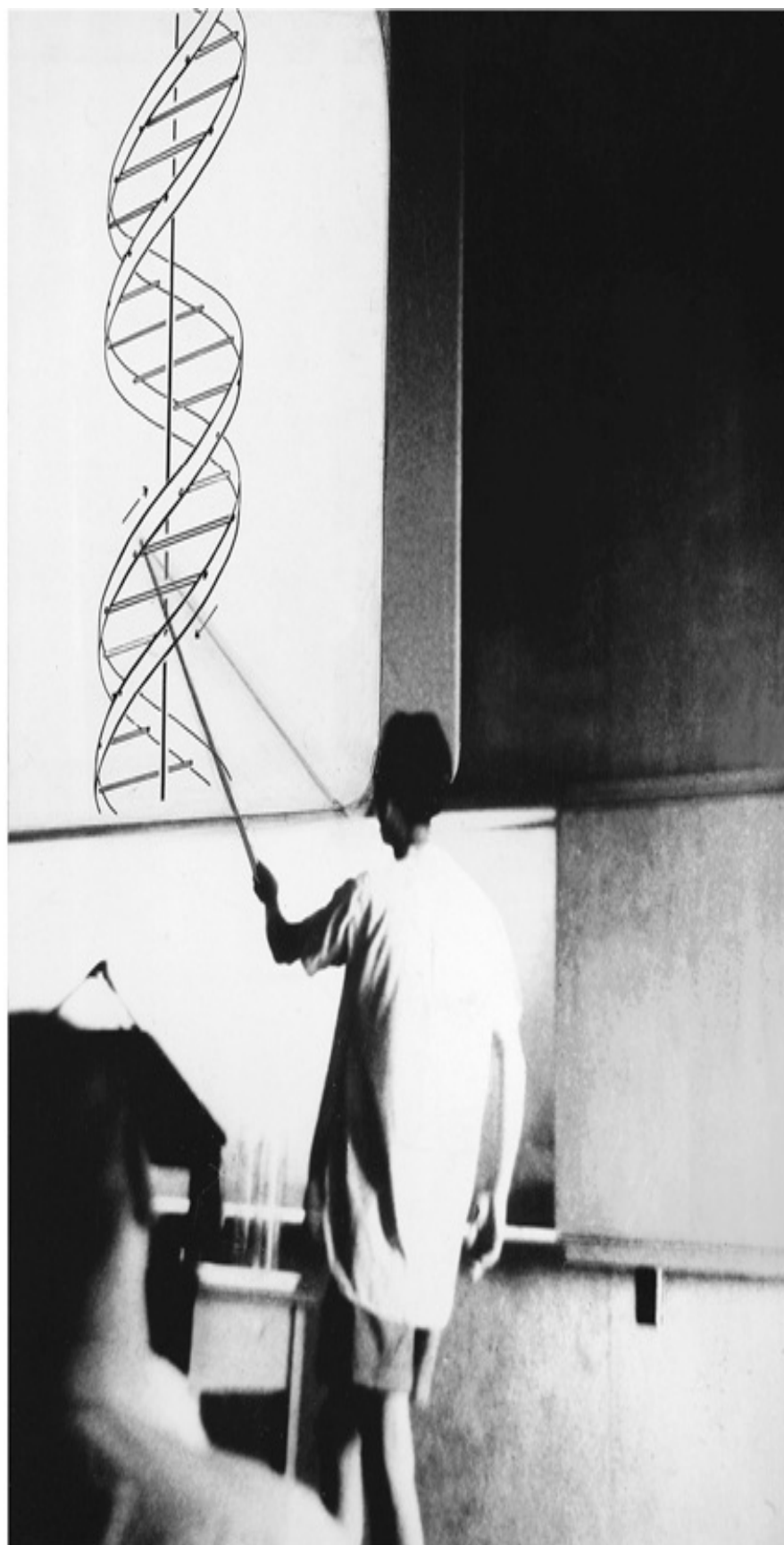
Una de las primeras personas que oyó hablar de nuestro modelo fue el hijo de Francis, Michael, que tenía entonces doce años y estudiaba en un internado inglés. Francis le escribió una carta de siete páginas en la que le hablaba de «un descubrimiento importantísimo» y en la que incluía un boceto bastante aceptable de la doble hélice. Francis describía la estructura del ADN como «una cadena larga con trocitos planos que sobresalen» e invitaba a Michael a que viera el modelo cuando fuera a casa de visita. La carta estaba firmada: «Con muchísimo amor, Papá». (En un gesto encomiable, Michael guardó la carta durante muchos años, y en 2013 se vendió en una subasta por un precio récord de cinco millones trescientos mil dólares, la mitad de los cuales se destinaron al Instituto Salk, en el que Francis pasó felizmente sus últimos años de vida hasta su muerte en 2004.) (Véase la figura 7 del cuadernillo de imágenes.)

Entre los primeros que vieron nuestro modelo de prueba de la doble hélice estaba el químico Alexander Todd, a quien sorprendió y agradó que la naturaleza del gen fuera tan sencilla. Sin embargo, más tarde debió de haberse preguntado por qué su propio laboratorio, que había establecido la estructura química general del ADN, no había pasado a plantearse cómo se plegaban las cadenas en tres dimensiones. En cambio, dejó que la esencia de la molécula la descubriera un equipo de dos hombres, un biólogo y un físico, ninguno de los cuales ni siquiera dominaba la química a nivel universitario. Paradójicamente, esta fue, al menos en parte, la clave de nuestro éxito: Crick y yo llegamos los primeros a la doble hélice precisamente porque la mayoría de los químicos del momento pensaba que el ADN era una molécula demasiado grande para comprenderla mediante el análisis químico.

Al mismo tiempo, los dos únicos químicos con visión para buscar la estructura tridimensional del ADN cometieron errores tácticos muy importantes: el de Rosalind Franklin fue su resistencia a la construcción de modelos; el de Linus Pauling fue simplemente que hizo caso omiso de lo que se publicaba sobre el ADN, concretamente de los datos de Chargaff sobre las bases que lo componen. Pauling y Chargaff, ironías de la vida, viajaron a través del Atlántico en el mismo barco después del Congreso de Bioquímica de París de 1952, pero no lograron congeniar. Hacía mucho tiempo que Pauling estaba acostumbrado a tener razón y creía que no había problema químico que no pudiera resolver desde el principio por sí mismo. Habitualmente, esta confianza no estaba fuera de lugar. Durante la Guerra Fría fue interrogado por el FBI después de dar una conferencia por ser un destacado crítico del programa estadounidense para el perfeccionamiento de las armas nucleares. ¿Cómo sabía la cantidad de plutonio que hay en una bomba atómica? La respuesta de Pauling fue: «No me lo dijo nadie. Me lo imaginé»[\[3\]](#).

Durante los meses siguientes, Crick y (en menor medida) yo gozamos enseñando nuestro modelo a un sinfín de científicos curiosos. Sin embargo, los bioquímicos de Cambridge no nos invitaron a dar una charla formal en el edificio de bioquímica. Empezaron a referirse a él como el «WC», haciendo un juego de palabras con nuestras iniciales y las que se utilizan en Gran Bretaña para los aseos o el retrete. Les fastidiaba que hubiésemos descubierto la doble hélice sin hacer experimentos.

El manuscrito que presentamos a la revista *Nature* a principios de abril se publicó aproximadamente tres semanas después, el 26 de abril de 1953 (véase la figura 8 del cuadernillo de imágenes). Estaba acompañado de otros dos artículos más largos de Rosalind y Wilkins en los que apoyaban la exactitud total de nuestro modelo. No fue hasta que les enseñamos nuestro manuscrito que nos dimos cuenta de que, unas dos semanas antes, Rosalind había empezado a concentrarse en la forma B del ADN y, casi inmediatamente, había sacado la conclusión de que se trataba de una doble hélice de dos filamentos. Pero aún no había llegado a darse cuenta de que lo que mantenía unidas las dos cadenas eran los pares de bases A-T y G-C.



Explicando la doble hélice: mi conferencia en el Laboratorio de Cold Spring Harbor, junio de 1953.

En junio presenté por primera vez nuestro modelo en el simposio sobre virus de Cold Spring Harbor. Max Delbrück se ocupó a última hora de que me invitaran a hablar. A esta reunión de gran nivel intelectual llevé un modelo tridimensional construido en el Cavendish, donde los pares de bases adenina-timina están representados en rojo y los pares de bases guanina-citosina en verde.

Entre el público se encontraba Seymour Benzer, otro antiguo físico que había escuchado la llamada clara y sonora del libro de Schrödinger. Comprendió inmediatamente la importancia de nuestro descubrimiento para sus estudios sobre mutaciones en virus. Se dio cuenta de que ahora podría hacer con un corto tramo de ADN de bacteriófago lo que los muchachos de Morgan habían hecho con los cromosomas de la mosca de la fruta cuarenta años antes: cartografiaría las mutaciones —determinaría su orden— a lo largo de un gen, lo mismo que los pioneros de las moscas de la fruta habían cartografiado los genes a lo largo de un cromosoma. Al igual que Morgan, Benzer tendría que depender de la recombinación para generar nuevas combinaciones genéticas; pero mientras que Morgan había tenido la ventaja de contar con un mecanismo de recombinación —la producción de células sexuales en las moscas—, Benzer tendría que inducirlo infectando simultáneamente una sola célula bacteriana huésped con dos estirpes distintas de bacteriófago que se diferenciaban en una o más mutaciones en la zona de interés. Dentro de la célula bacteriana, la recombinación —el intercambio de segmentos moleculares— tendría lugar de vez en cuando entre las diferentes moléculas de ADN viral produciendo cambios en el orden de las mutaciones; por eso se llaman «recombinantes». Al cabo de un año asombrosamente productivo en su laboratorio de la Universidad de Purdue, Benzer presentó el mapa de un único gen de bacteriófago, el *rII*; en él se mostraba la distribución lineal de una serie de mutaciones —errores del mensaje genético— a lo largo del ADN del virus. El lenguaje era sencillo y lineal, exactamente igual que una línea de texto en una página escrita.

La reacción del físico húngaro Leo Szilard a mi conferencia sobre la doble hélice en Cold Spring Harbor fue menos académica. Su pregunta fue: «¿Puede usted patentarla?». En cierta época, la principal fuente de ingresos de Szilard había sido una patente que tenía con Einstein, y posteriormente había intentado sin éxito patentar con Enrico Fermi el reactor nuclear que habían construido en la Universidad de Chicago en 1942. Pero entonces, como ahora, las patentes se concedían solamente a los inventos útiles, y en ese momento nadie podía

concebir que el ADN tuviera un uso práctico. Szilard insinuó que tal vez entonces deberíamos registrarla como propiedad intelectual.

No obstante, seguía faltando una pieza en el rompecabezas de la doble hélice: aún había que comprobar experimentalmente nuestra idea de que el ADN se desenrollaba para replicarse. Max Delbrück, por ejemplo, no estaba convencido. Aunque la doble hélice le gustaba como modelo, le preocupaba que al desenrollarse se produjeran nudos espantosos. Cinco años después, Matt Meselson, antiguo alumno de Pauling, y Frank Stahl, joven investigador de fagos igualmente brillante, relegaron semejantes temores cuando publicaron los resultados de un experimento primoroso.

Se habían conocido el verano de 1954 en el Laboratorio de Biología Marina de Woods Hole, Massachusetts, donde por entonces yo daba clases, y acordaron —mientras tomaban un buen número de martinis con ginebra— que deberían quedar para hacer algo de ciencia juntos. El resultado de su colaboración se ha descrito como «uno de los experimentos biológicos más hermosos»[\[4\]](#).

Utilizaron una técnica de centrifugación que les permitía separar moléculas según unas ligeras diferencias de peso; después de centrifugarlas, las moléculas más pesadas se quedaban más cerca del fondo del tubo de ensayo que las más ligeras. Puesto que los átomos de nitrógeno (N) son un componente del ADN y puesto que existen en dos formas distintas, una ligera y otra pesada, Meselson y Stahl pudieron marcar segmentos de ADN y rastrear el proceso de su replicación en bacterias. Al principio todas las bacterias se cultivaron en un medio que contenía N pesado, que de este modo se incorporaba a ambos filamentos del ADN. Tomaron una muestra de este cultivo y lo transfirieron a un medio que solo contenía N ligero, lo que aseguraba que la siguiente ronda de replicación del ADN tendría que utilizar el N ligero. Si, como Crick y yo habíamos predicho, la replicación del ADN supone que la doble hélice se desenrolla y cada filamento se copia, las dos moléculas de ADN «hijas» resultantes del experimento serían híbridas: cada una de ellas constaría de un filamento con átomos de N pesado (el filamento modelo derivado de la molécula «progenitora») y un filamento con átomos de N ligero (el recién fabricado a partir del nuevo medio). El procedimiento de centrifugación de Meselson y Stahl confirmó precisamente estas expectativas. Encontraron tres bandas separadas en sus tubos de ensayo, en los que la muestra pesada-ligera se hallaba a mitad de camino entre las muestras pesada-pesada y ligera-ligera. La replicación del ADN actuaba exactamente como nuestro modelo suponía que lo haría. (Véanse los diagramas 4 y 5 del cuadernillo de imágenes.)



Matt Meselson al mando de una ultracentrífuga, la herramienta en el meollo de «uno de los experimentos más hermosos de la biología».

Los pormenores bioquímicos de la replicación del ADN se estaban analizando más o menos al mismo tiempo en el laboratorio de Arthur Kornberg de la Universidad de Washington en St. Louis. Kornberg ideó un nuevo sistema «desprovisto de células» para la síntesis del ADN y descubrió una enzima (ADN polimerasa) que une los componentes del ADN y crea los enlaces químicos de su soporte. La síntesis enzimática del ADN de Kornberg fue un acontecimiento tan imprevisto e importante que en 1959 le concedieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina, menos de dos años después de sus experimentos clave. Después del anuncio de su premio, Kornberg fue fotografiado sosteniendo una copia del modelo de la doble hélice que yo había llevado a Cold Spring Harbor en 1953.

Francis Crick, Maurice Wilkins y yo no recibiríamos el Premio Nobel de Fisiología o Medicina hasta 1962. Cuatro años antes, Rosalind Franklin había muerto de un cáncer de ovario a la edad de treinta y siete años. Antes de esto, Crick se había convertido en íntimo colega y auténtico amigo de Franklin. Después de dos operaciones que no lograron detener el avance del cáncer, Franklin convaleció en Cambridge con Crick y su esposa, Odile.

Era y sigue siendo una vieja norma de la Comisión Nobel que un único premio no puede ser compartido por más de tres personas. Si Franklin hubiera vivido, se hubiera planteado el problema de si otorgarle el galardón a ella o a Maurice Wilkins. Los suecos podrían haber resuelto el dilema concediéndoles a ambos el Premio Nobel de Química ese año. En cambio, fue a parar a Max Perutz y John Kendrew, que habían dilucidado las estructuras tridimensionales de la hemoglobina y la mioglobina respectivamente.



Arthur Kornberg en la época en la que recibió el Premio Nobel.

Se me ha criticado considerablemente por la forma en que he caracterizado a

Rosalind Franklin en mi relato de estos hechos, *La doble hélice*, que se publicó por primera vez en 1968. Si bien Rosalind rechazó durante bastante tiempo contemplar la idea de que el ADN fuera una hélice, su trabajo nos proporcionó datos que fueron clave en el nuestro. Felizmente, hoy en día su contribución ha sido apreciada como es debido, y así lo he mostrado yo mismo en mi epílogo a *La doble hélice*. Brenda Maddox escribió una biografía preciosa *Rosalind Franklin: The Dark Lady of DNA*, y, en 2015, nada menos que Nicole Kidman realizó una cautivadora interpretación de Rosalind en la producción teatral del West End londinense de la obra *Fotografía 51*. El título hace referencia a la radiografía difractada de la forma B del ADN que realizó Raymond Gosling, el ya mencionado alumno de Rosalind (como vimos en la imagen [“Fotografías de rayos X de las formas A y B del ADN obtenidas por Maurice Wilkins y Rosalind Franklin, respectivamente.”](#)), y que sugería la existencia de una estructura helicoidal. Rosalind la había descartado en mayo de 1952, pero Maurice no llegó a enseñármela hasta enero de 1953. Cierto es que lo hizo sin decírselo a ella. Pero no hubo más intriga que esa.



Escena de pasión: Nicole Kidman cosechó excelentes críticas con su interpretación de Rosalind Franklin en la producción teatral del West End de 2015 de *Fotografía 51*, de Anna Ziegler. Aquí, Kidman muestra la hermosa imagen de rayos X del mismo nombre.

Cortesía de Michael Grandage Company, fotografía de Johan Persson.

El descubrimiento de la doble hélice fue un mal presagio para el vitalismo. Científicos serios, incluso los que tenían inclinaciones religiosas, comprendieron que un conocimiento completo de la vida no exigiría la revelación de nuevas leyes de la naturaleza. La vida solo era cuestión de física y química, si bien una física y una química primorosamente organizadas. La tarea inmediata por delante consistía en resolver cómo emprendía su trabajo el guion codificado de la vida contenido en el ADN. ¿Cómo interpreta la maquinaria molecular de las células los mensajes de las moléculas de ADN? Según revelará el capítulo siguiente, la inesperada complejidad de los mecanismos de interpretación llevó a una profunda percepción de cómo sobrevino la vida por primera vez.

Mucho antes de que los experimentos de Oswald Avery pusieran de relieve que el ADN era el «principio transformador», los genetistas trataron de comprender cómo podía influir el material hereditario —cualquiera que fuese— en las características de un organismo en particular. ¿Cómo afectaban los «factores» de Mendel a la forma de los guisantes para que fueran rugosos o redondos?

La primera pista llegó más o menos a comienzos de siglo, justo después del redescubrimiento del trabajo de Mendel. Archibald Garrod era un médico inglés cuyo lento progreso en la facultad de Medicina y su peculiar falta de modales para con los pacientes le habían avalado para una carrera en investigación más que para cuidar enfermos en el St. Bartholomew's Hospital de Londres. Garrod estaba interesado en un grupo de enfermedades poco frecuentes con un síntoma común evidente: la orina presentaba un extraño color. A una de estas enfermedades, la alcaptonuria, la habían apodado «síndrome del pañal negro» porque todos los que la padecen emiten una orina que se vuelve negra en contacto con el aire. A pesar de este síntoma alarmante, por regla general la enfermedad no es mortal, aunque a una edad avanzada puede producir un estado parecido a la artritis a medida que los pigmentos de la orina negra se acumulan en las articulaciones y la espina dorsal. La ciencia contemporánea atribuía este ennegrecimiento a una sustancia producida por unas bacterias que viven en el intestino, pero Garrod sostenía que la orina negra en recién nacidos, cuyo intestino carece de colonias bacterianas, daba a entender que era el propio cuerpo el que producía la sustancia. Dedujo que era producto de un fallo en la maquinaria química del cuerpo, un «error del metabolismo» según sus propias palabras, lo que indicaba que podía haber un fallo crítico en alguna ruta bioquímica.

Garrod observó además que la alcaptonuria, aunque muy rara en el conjunto de la población, aparecía con más frecuencia en hijos de matrimonios entre parientes consanguíneos. En 1902, pudo explicar el fenómeno en función de las leyes de Mendel recién redescubiertas. He aquí el patrón hereditario que puede esperarse de un gen recesivo raro: supongamos que dos primos hermanos han

recibido ambos una copia del gen alcaptonuria del mismo abuelo; la probabilidad de que su unión produzca un homocigoto para el gen, es decir, un hijo con dos copias del gen recesivo y que por lo tanto contraerá alcaptonuria, es de uno a cuatro. Combinando sus análisis bioquímicos y genéticos, Garrod concluyó que la alcaptonuria es un «error innato del metabolismo». Aunque en aquella época nadie lo reconoció verdaderamente, Garrod fue el primero que estableció la relación causal entre los genes y su efecto fisiológico. Los genes gobiernan en cierto modo los procesos metabólicos, y un error en un gen —una mutación— podría ser la causa de una ruta metabólica defectuosa.

El siguiente paso significativo no tendría lugar hasta 1941, cuando George Beadle y Ed Tatum publicaron su estudio sobre mutaciones inducidas en un moho del pan tropical. Beadle se había criado a las afueras de Wahoo, Nebraska, y se hubiera hecho cargo de la granja familiar si un profesor de ciencias del instituto no le hubiera animado a considerar una carrera alternativa. Durante la década de 1930, primero en Caltech junto a T. H. Morgan, famoso por las moscas de la fruta, y luego en el Instituto de Biología Físicoquímica de París, Beadle se había dedicado a investigar cómo obran su magia los genes, influyendo, por ejemplo, en el color de los ojos de la mosca de la fruta. A su llegada a la Universidad de Stanford en 1937, contrató a Tatum, que se unió al empeño en contra del consejo de sus tutores académicos. Ed Tatum había cursado sus estudios de licenciatura y posgrado en la Universidad de Wisconsin, donde realizó investigaciones sobre las bacterias que vivían en la leche (de la cual no había escasez en el Estado del Queso)(4). Aunque el trabajo con Beadle podía ser intelectualmente estimulante, los catedráticos de Wisconsin se inclinaban a favor de la seguridad económica que Tatum encontraría en una carrera en la industria láctea y así se lo aconsejaron. Afortunadamente para la ciencia, Tatum eligió a Beadle en vez de la mantequilla.

Beadle y Tatum comprendieron que las moscas de la fruta eran demasiado complejas para el tipo de investigación que querían emprender: hallar el efecto de una sola mutación en un animal tan complicado como la *Drosophila* sería como buscar una aguja en un pajar. En su lugar optaron por trabajar con una especie en conjunto más simple, la *Neurospora crassa*, el moho naranja rojizo que crece en el pan de los países tropicales. El plan era sencillo: someter el moho a los rayos X para causar mutaciones —igual que había hecho Muller con las moscas de la fruta— y luego tratar de determinar el efecto de las mutaciones resultantes en los hongos. Observarían los efectos de las mutaciones de esta manera: se sabía que la *Neurospora* normal (es decir, sin mutaciones) podía sobrevivir en un medio de cultivo mínimo; con esta «dieta» básica podían realizar la síntesis bioquímica de todas las grandes moléculas que necesitaban

para vivir a partir de las más sencillas contenidas en el medio nutriente. Beadle y Tatum formularon la teoría de que una mutación que eliminara cualquiera de esas rutas sintéticas provocaría que la cepa de moho irradiada no pudiera crecer en un medio mínimo; sin embargo, esa misma cepa tendría que lograr prosperar en un medio «completo», uno que contuviera todas las moléculas necesarias para vivir, como aminoácidos y vitaminas. Dicho de otro modo, la mutación que impide la síntesis de un nutriente imprescindible quedaría sin efecto si el nutriente pudiera obtenerse directamente del medio de cultivo.

Beadle y Tatum irradiaron unos cinco mil ejemplares y luego empezaron a poner a prueba cada uno para ver si podía sobrevivir en un medio mínimo. El primero sobrevivió bien; también el segundo, y el tercero... Hasta que no probaron la cepa número 299 no encontraron una que no pudiera existir en el medio mínimo, si bien, como predijeron, pudo sobrevivir en la versión completa. La número 299 no sería sino la primera de muchas cepas mutantes que analizarían. El siguiente paso era ver qué capacidad exacta habían perdido las mutantes. Tal vez la 299 no podía sintetizar aminoácidos esenciales. Beadle y Tatum probaron a añadir aminoácidos al medio mínimo, pero la 299 siguió sin poder crecer. ¿Y si fueran las vitaminas? Añadieron una gran cantidad de ellas al medio mínimo, y esta vez la 299 prosperó. Ahora era el momento de limitar el campo, añadiendo las vitaminas una a una y calibrando después la reacción de crecimiento de la 299. La niacina no surtió efecto, tampoco la riboflavina, pero cuando añadieron vitamina B6, la cepa 299 logró sobrevivir en el medio mínimo. La mutación de la 299 inducida por rayos X había interrumpido de algún modo la ruta sintética envuelta en la producción de la B6. ¿Cómo? Sabiendo que las síntesis bioquímicas de este tipo están regidas por enzimas proteicas que favorecen cada una de las reacciones químicas a lo largo de la ruta, Beadle y Tatum sugirieron que cada mutación que descubrían había eliminado una enzima concreta. Y puesto que las mutaciones tienen lugar en los genes, los genes deben producir enzimas. Cuando su estudio se publicó en 1941, inspiró una consigna que resumía lo que se había llegado a conocer sobre el funcionamiento de los genes: «Un gen, una enzima».

Puesto que se pensaba que todas las enzimas eran proteínas, pronto se planteó la cuestión de si los genes codificaban también las numerosas proteínas celulares que no eran enzimas. La primera indicación de que los genes podían proporcionar información para la producción de todas las proteínas procedió del laboratorio de Linus Pauling en Caltech. Él y su alumno Harvey Itano estudiaron la hemoglobina, la proteína de los glóbulos rojos de la sangre que transporta el oxígeno de los pulmones a los tejidos con actividad metabólica, como el músculo, en donde es necesario. Concretamente, centraron su atención en la

hemoglobina de las personas que padecían la enfermedad falciforme, conocida también como anemia falciforme, un trastorno genético común entre los africanos y, por consiguiente, también entre los afroamericanos. Los glóbulos rojos de estos enfermos suelen estar deformados, adoptando una forma de hoz característica visible al microscopio, y las obstrucciones capilares consiguientes pueden ser terriblemente dolorosas, incluso mortales. Investigaciones posteriores revelarían una razón evolutiva fundamental para el predominio de la enfermedad entre los africanos: dado que parte del ciclo vital del parásito del paludismo transcurre en los glóbulos rojos de la sangre, el paludismo en personas con hemoglobina falciforme es menos grave. La evolución humana parece haber cerrado un pacto fáustico a favor de algunos habitantes de las regiones tropicales: la afección falciforme confiere una cierta protección contra los estragos del paludismo.

Itano y Pauling compararon la hemoglobina de pacientes con anemia falciforme con la de individuos que no padecían la enfermedad y hallaron que las dos moléculas se diferenciaban en su carga eléctrica. Más o menos por esa época, finales de la década de 1940, los genetistas determinaron que la enfermedad falciforme se transmite como un rasgo recesivo mendeliano clásico. Por lo tanto, dedujeron que la causa de la enfermedad falciforme tenía que consistir en una mutación en el gen de la hemoglobina, una mutación que afecta a la composición química de la proteína hemoglobina resultante. De modo que Pauling pudo perfeccionar el concepto de «errores congénitos del metabolismo» de Garrod, advirtiendo algunos que eran lo que él denominó «enfermedades moleculares». La anemia falciforme era precisamente eso, una enfermedad molecular. (Véase el diagrama 6 del cuadernillo de imágenes.)

En 1956, Vernon Ingram avanzó un paso más en la historia de la hemoglobina falciforme; Ingram trabajaba en el Laboratorio Cavendish donde Francis Crick y yo habíamos descubierto la doble hélice. Utilizando los nuevos métodos de identificación de los aminoácidos específicos que forman las cadenas proteicas, pudo fijar con precisión la diferencia molecular que Itano y Pauling habían observado y que afectaba a la carga global de la molécula. Se trataba de un único aminoácido: Ingram determinó que el ácido glutámico, que se encuentra en posición 6 en la cadena de la proteína normal, se sustituye por una valina en la hemoglobina falciforme. En conclusión, aquí estaba la prueba de que las mutaciones genéticas —las diferencias en la secuencia de A, T, G y C del ADN que constituye el código de un gen— podían atribuirse directamente a las diferencias en las secuencias de aminoácidos de las proteínas. Las proteínas son las moléculas activas de la vida: constituyen las enzimas que catalizan las reacciones bioquímicas y también suministran los componentes estructurales

más importantes del cuerpo como la queratina, de la que se componen la piel, el pelo y las uñas. Y así, a través de las proteínas, el ADN ejerce su mágico control sobre las células, sobre el crecimiento y sobre la vida en general.

Pero ¿cómo se convierte la información codificada en el ADN —una ristra molecular de nucleótidos (A, T, G y C)— en una proteína —una ristra de aminoácidos—?

Poco después de que Francis Crick y yo publicáramos nuestro informe sobre la doble hélice, empezamos a tener noticias del conocido físico teórico de origen ruso George Gamow. En sus cartas —invariablemente escritas a mano y adornadas con caricaturas y otros garabatos, algunos bastante oportunos, otros no tanto— siempre firmaba simplemente «Geo» (pronunciado «Jo», como descubriríamos más tarde). Se había interesado por el ADN y por la relación entre el ADN y las proteínas antes incluso de que Ingram hubiese demostrado indiscutiblemente la conexión entre la secuencia de bases del ADN y la secuencia de aminoácidos de las proteínas. Gamow intuía que la biología se estaba convirtiendo al fin en una ciencia exacta y presagiaba una época en que todos los organismos podrían describirse genéticamente mediante un número muy largo representado solo por las cifras 1, 2, 3 y 4, cada una de las cuales simbolizaba una de las bases A, T, G y C. Al principio le tomamos por un farsante e hicimos caso omiso de su primera carta. Sin embargo, algunos meses después, cuando Crick y yo le conocimos en Nueva York, la magnitud de su talento se hizo patente e inmediatamente le acogimos a bordo de la causa del ADN como a uno de sus primeros afiliados.

Gamow había llegado a Estados Unidos en 1934 huyendo de una Unión Soviética sumida en la tiranía de Stalin. En un artículo publicado en 1948, explicaba la abundancia de elementos químicos diferentes presentes en todo el universo en relación con los procesos termonucleares que habían tenido lugar en las primeras fases del Big Bang. La investigación la habían llevado a cabo Gamow y su alumno Ralph Alpher, y la habrían publicado encabezando el artículo con los nombres de «Alpher y Gamow» si Gamow no hubiera decidido incluir también el nombre de su amigo Hans Bethe —un físico seguramente de notable talento, pero que no había contribuido en absoluto al estudio—. Gamow, bromista inveterado, estaba encantado de que el artículo apareciera atribuido a «Alpher, Bethe y Gamow», y más aún de que la fecha de su publicación fuera, casualmente, el 1 de abril.⁽⁵⁾ Hasta el día de hoy, los cosmólogos se siguen refiriendo a él como el artículo $\alpha\beta\gamma$ (Alfa, Beta, Gamma).

Cuando conocí a Gamow en 1954 ya había ideado un esquema formal en el

que proponía que la superposición de tripletes de bases de ADN servía para especificar ciertos aminoácidos. Su teoría se basaba en la creencia de que en la superficie de cada par de bases existía una cavidad cuya forma era complementaria a parte de la superficie de uno de los aminoácidos. Expuse a Gamow mi escepticismo: el ADN no podía ser el modelo directo a lo largo del cual se dispusieran los aminoácidos antes de unirse en cadenas polipeptídicas, como se denomina a los tramos de aminoácidos enlazados. Yo suponía que, siendo físico, Gamow no había leído los artículos científicos que rebatían la idea de que la síntesis de proteínas se lleva a cabo donde se localiza el ADN, en el núcleo. De hecho, se había observado que la eliminación del núcleo de una célula no tiene un efecto inmediato sobre la velocidad de producción de las proteínas. Actualmente sabemos que los aminoácidos se reúnen para formar las proteínas en los ribosomas, pequeñas partículas celulares que contienen una segunda clase de ácido nucleico llamado ARN. (Véase la figura 9 del cuadernillo de imágenes.)

En aquella época no estaba clara la función exacta del ARN en el enigma bioquímico de la vida. En algunos virus, como el del mosaico del tabaco, parecía desempeñar un papel similar al del ADN en otras especies, codificando las proteínas específicas de ese organismo. Y en las células, el ARN tenía que intervenir de algún modo en la síntesis proteica, ya que en las células que fabrican muchas proteínas había abundancia de ARN. Aun antes de que descubriéramos la doble hélice, yo pensaba que probablemente la información genética del ADN cromosómico se utilizaba para fabricar cadenas de ARN de secuencias complementarias. Estas cadenas de ARN servían, a su vez, de modelos que especificaban el orden de los aminoácidos en sus respectivas proteínas. En ese caso, el ARN era un intermediario entre el ADN y la proteína. Posteriormente, Francis Crick se referiría a este flujo de información $\text{ADN} \rightarrow \text{ARN} \rightarrow \text{proteína}$ como el «dogma fundamental». La idea se vio pronto respaldada por el descubrimiento en 1959 de la enzima ARN polimerasa, que prácticamente en todas las células cataliza la producción de cadenas de ARN de un solo filamento a partir de modelos de ADN de dos filamentos.

Parecía que los indicios esenciales del proceso de fabricación de las proteínas provendrían de nuevos estudios del ARN, no del ADN. Para promover la causa de «descifrar el código» —desentrañar esa relación esquiva entre la secuencia del ADN y la secuencia de aminoácidos de las proteínas—, Gamow y yo creamos el RNA Tie Club (Club de la Corbata del ARN). Su número de socios se limitaría a veinte, uno por cada uno de los veinte aminoácidos distintos. Gamow diseñó una corbata especial para el club y encargó la fabricación de alfileres de corbata específicos de cada aminoácido. (Véase la figura 10 del cuadernillo de

imágenes.) Estos eran insignias que llevaban cada una la abreviatura de tres letras que se usa normalmente para designar un aminoácido, y cada miembro era responsable de estudiar el aminoácido correspondiente al alfiler que portara. Yo tenía el PRO, de prolina, y Gamow el ALA, de alanina. En una época en que los alfileres de corbata con tres letras indicaban las propias iniciales, Gamow se complacía en confundir a la gente con su alfiler ALA. Su broma le perjudicó cuando un conserje de hotel observador rehusó aceptar su cheque al darse cuenta de que el nombre impreso en él no se correspondía con las iniciales grabadas en la alhaja del caballero.

El hecho de que la mayoría de los científicos que en aquellos momentos se interesaban por el problema de la decodificación pudiera caber en un club de veinte miembros mostraba lo pequeño que era el mundo del ADN-ARN. Gamow no tuvo dificultad para dar cabida a un amigo que no era biólogo, el físico Edward Teller (LEU-leucina), y yo incorporé a Richard Feynman (GLY-glicina), un físico de Caltech de extraordinaria imaginación que, cuando se sentía momentáneamente frustrado por su investigación sobre las fuerzas atómicas internas, me visitaba en el edificio de biología.

Uno de los elementos del esquema de Gamow de 1954 tuvo la virtud de poderse verificar: ya que entrañaba la superposición de tripletes de ADN, predecía que, en realidad, muchos pares de aminoácidos nunca se encontrarían contiguos en las proteínas. Para su decepción, se empezaron a encontrar cada vez más aminoácidos unos al lado de los otros, y su esquema se hizo progresivamente insostenible. El golpe de gracia a todos los códigos tipo Gamow llegó en 1956 cuando Sydney Brenner (VAL-valina) analizó todas las secuencias de aminoácidos a su alcance.

Brenner se había criado en una pequeña ciudad a las afueras de Johannesburgo, Sudáfrica, en dos habitaciones detrás del taller de zapatería de su padre. Si bien el viejo Brenner era un inmigrante lituano analfabeto, su precoz hijo descubrió el amor por la lectura a la edad de cuatro años y, llevado por su pasión, decidió estudiar biología por medio de un manual llamado *The Science of Life*. Aunque un día tuvo que admitir haber robado el libro de la biblioteca pública, ni el hurto ni la pobreza pudieron retrasar el avance de Brenner: entró en la facultad de Medicina de la Universidad de Witwatersrand a los catorce años y estaba haciendo su doctorado en Oxford cuando fue a Cambridge un mes después de nuestro descubrimiento de la doble hélice. Brenner recuerda su reacción ante nuestro modelo: «Entonces comprendí lo que era esto; y en un instante sabías que esto era sencillamente fundamental»[\[1\]](#).

Gamow no era el único cuyas teorías estaban mordiendo el polvo: yo tenía mi propia ración de decepciones. Me había marchado a Caltech inmediatamente

después de la doble hélice y quería hallar la estructura del ARN. Para mi desesperación, Alexander Rich (ARG-arginina) y yo pronto descubrimos que el ARN producía patrones de difracción de rayos X imposibles de interpretar: era evidente que la estructura de la molécula no tenía la exquisita regularidad de la del ADN. Igual de deprimente fue la nota que Francis Crick (TYR-tirosina) envió en 1955 a todos los miembros del Tie Club en la que predecía que la estructura del ARN no contendría, como yo suponía, el secreto de la transformación ADN $\rightarrow$ proteína. Antes bien, sugería que probablemente los aminoácidos eran transportados al verdadero lugar donde se sintetizan las proteínas por lo que él llamaba «moléculas adaptadoras», de las que existía una específica para cada aminoácido. Pensaba que estos adaptadores podrían ser moléculas de ARN muy pequeñas. Durante dos años me opuse a su razonamiento; entonces un hallazgo bioquímico de lo más inesperado demostró que su nueva idea había dado de lleno en el blanco.

Paul Zamecnik trabajaba en el Hospital General de Massachusetts de Boston, donde por espacio de varios años había estado creando sistemas desprovistos de células para el estudio de la síntesis de proteínas. Las células son unos cuerpos sumamente compartimentalizados, y Zamecnik comprendió bien la necesidad de estudiar lo que pasaba dentro de ellas sin las complicaciones que planteaban sus diversas membranas. Usando material procedente de tejido hepático de rata, él y sus colaboradores pudieron recrear en un tubo de ensayo una versión simplificada del interior celular en la que podían seguir el rastro de aminoácidos marcados radiactivamente a medida que se unían formando proteínas. De este modo, Zamecnik pudo determinar que es en el ribosoma donde ocurre la síntesis de proteínas, un hecho que George Gamow no aceptó inicialmente.

Al poco tiempo, Zamecnik y su colega Mahlon Hoagland realizaron el descubrimiento aún más inesperado de que los aminoácidos se unían a pequeñas moléculas de ARN antes de incorporarse a las cadenas polipeptídicas. Este resultado les dejó perplejos hasta que se enteraron por mí de la teoría del adaptador de Crick. Entonces confirmaron enseguida la insinuación de Crick de que para cada aminoácido existía un adaptador específico de ARN (llamado ARN de transferencia). Cada una de estas moléculas de ARN de transferencia tenía sobre su superficie una secuencia de bases específica que le permitía unirse al segmento correspondiente del modelo de ARN, formando con ello una fila de aminoácidos con vistas a la síntesis de proteínas.

Hasta el descubrimiento del ARN de transferencia se creía que todo el ARN celular tenía función de modelo. Ahora nos dábamos cuenta de que el ARN podía presentarse en formas diferentes, aunque predominaban las dos cadenas principales que comprendían los ribosomas. En ese momento, la observación de

que estas dos cadenas de ARN tenían un tamaño constante era desconcertante. Si estas cadenas eran los verdaderos modelos para la síntesis proteica, habríamos esperado que sus longitudes variaran con respecto a los distintos tamaños de las proteínas resultantes. Igualmente inquietante fue el hecho de que estas cadenas demostraran una gran estabilidad metabólica: una vez sintetizadas no se descomponían. Aun así, unos experimentos realizados en el Instituto Pasteur de París indicaban que muchos modelos destinados a la síntesis de proteínas bacterianas tenían una vida muy corta. Y aún más extraño era que las secuencias de las bases de las dos cadenas de ARN ribosómico no mostraran correlación con las secuencias de bases situadas a lo largo de las respectivas moléculas de ADN cromosómico.

Tales paradojas se resolvieron al fin en 1960 con el descubrimiento de una tercera forma de ARN, el ARN mensajero. Este resultó ser el verdadero modelo para la síntesis de proteínas. Los experimentos realizados en mi laboratorio de Harvard y en los de Caltech y Cambridge por Matt Meselson, François Jacob y Sydney Brenner revelaron que los ribosomas eran, en realidad, fábricas moleculares. El ARN mensajero pasaba entre las dos subunidades ribosómicas como una cinta teleimpresora que se estuviera introduciendo en un ordenador anticuado. Los ARN de transferencia, cada uno con su aminoácido, se unían al ARN mensajero en el ribosoma de modo que los aminoácidos se ordenaban adecuadamente antes de enlazarse químicamente para formar las cadenas polipeptídicas.

Lo que todavía no estaba claro era el código genético, las reglas para traducir una secuencia de ácidos nucleicos en una secuencia polipeptídica ordenada. En un manuscrito del RNA Tie Club de 1956, Sydney Brenner expuso las cuestiones teóricas. En esencia se reducían a esto: ¿cómo podía especificar el código cuál de los veinte aminoácidos se iba a incorporar a una cadena proteica en un punto concreto cuando solo hay cuatro letras en el ADN, A, T, G y C? Evidentemente, un único nucleótido, con solo cuatro identidades posibles, era insuficiente, y ni siquiera dos —que darían lugar a dieciséis (4×4) permutaciones posibles— serían suficientes. Haría falta un mínimo de tres nucleótidos, un triplete, para codificar un solo aminoácido. Pero esto también suponía una capacidad superflua incomprensible. Con un triplete, podían existir 64 permutaciones ($4 \times 4 \times 4$); puesto que el código solo necesita 20, ¿podría darse el caso de que la mayoría de los aminoácidos pudieran estar codificados por más de un triplete? Si así fuera, un código «cuadruplete» ($4 \times 4 \times 4 \times 4$) que produjera 256 permutaciones también sería, en principio, factible, aunque supondría una superabundancia aún mayor.

En 1961, en la Universidad de Cambridge, Brenner y Crick hicieron el

experimento definitivo que demostró que el triplete era la base del código. Mediante una utilización inteligente de los mutágenos químicos pudieron suprimir o insertar pares de bases de ADN. Descubrieron que el hecho de insertar o suprimir un solo par de bases daba lugar a un «cambio de estructura» perjudicial porque todo el código al otro lado del lugar de la mutación se embrollaba. Imaginemos el siguiente código de palabras de tres letras: DOS VEN MÁS QUE UNO. Ahora imaginemos que se suprime la primera «E». Si hemos de conservar la estructura de palabras de tres letras de la frase, tenemos DOS VNM ASQ UEU NO —un galimatías al otro lado del lugar de la supresión—. Lo mismo ocurre cuando se suprimen o insertan dos pares de bases: suprimiendo las primeras «E» y «N» obtenemos DOS VMA SQU EUN O —más galimatías—. ¿Qué ocurre ahora si suprimimos (o insertamos) tres letras? Suprimiendo la «V» y las primeras «E» y «N», obtenemos DOS MÁS QUE UNO; aunque hemos perdido una «palabra» —VEN— no obstante hemos mantenido el sentido del resto de la frase. Y aun cuando nuestra supresión elimine letras de dos palabras —supongamos que suprimimos las primeras «E» y «N» y la «M»— solo perdemos esas dos palabras y de nuevo podemos recuperar la frase propuesta al otro lado de ellas: DOS VAS QUE UNO. Lo mismo pasa con la secuencia de ADN: una única inserción/supresión desbarata enormemente la proteína debido al efecto del cambio de estructura, que altera todos y cada uno de los aminoácidos al otro lado del punto de inserción/supresión. Pero tres inserciones/supresiones a lo largo de la molécula de ADN no tendrán por qué tener un efecto catastrófico; añadirán/eliminarán un aminoácido, pero esto no desbarata necesariamente toda la actividad biológica. (Una notable excepción a esta explicación es la de la fibrosis quística, FQ: como veremos más adelante, la mutación más común en esta enfermedad es la supresión de un único aminoácido en la proteína de la FQ.)

Una noche a última hora, Crick fue al laboratorio con su colega Leslie Barnett para inspeccionar el resultado final del experimento de triple supresión. Inmediatamente comprendió su importancia y le dijo a Barnett: «¡Somos los únicos que sabemos que es un código de tripletes!»[\[2\]](#). Crick había sido el primero, conmigo, en vislumbrar el secreto de la vida en forma de doble hélice; ahora era el primero en saber con toda seguridad que el secreto estaba escrito con palabras de tres letras.

De modo que el código se presentaba en tríos, y los eslabones desde el ADN a la proteína estaban mediados por ARN. Pero todavía teníamos que descifrar el código. ¿Qué par de aminoácidos estaba especificado por un tramo de ADN cuya secuencia, digamos, fuera ATA TAT o GGT CAT? El primer indicio de la solución llegó en una conferencia que dio Marshall Nirenberg en el Congreso Internacional de Bioquímica de Moscú en 1961.

Después de enterarse del descubrimiento del ARN mensajero, Nirenberg, que trabajaba en los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos (NIH, National Institutes of Health), se preguntó si el ARN sintetizado *in vitro* funcionaría igual que el tipo de mensajero presente en la naturaleza cuando se trataba de sintetizar proteínas en sistemas desprovistos de células. Para averiguarlo, utilizó ARN confeccionado según los métodos que seis años antes había ideado en la Universidad de Nueva York la bioquímica francesa Marianne Grunberg-Manago. Esta había descubierto una enzima específica del ARN que podía producir segmentos como AAAAAA o GGGGGG. Y como una de las diferencias químicas más importante entre el ARN y el ADN es la sustitución del uracilo (U) del ARN por timina (T), esta enzima también produciría segmentos de U, UUUUU... —poli-U en la jerga bioquímica—. Fue poli-U lo que Nirenberg y su colaborador alemán Heinrich Matthaei añadieron a su sistema desprovisto de células el 22 de mayo de 1961. El resultado fue asombroso: los ribosomas empezaron a expulsar una proteína sencilla compuesta de una hilera de un solo aminoácido, fenilalanina. Habían descubierto que poli-U codifica la fenilalanina. Por lo tanto, una de las palabras de tres letras mediante la cual el código genético determina la fenilalanina tiene que ser UUU. (Véase el diagrama 7 del cuadernillo de imágenes.)

El congreso internacional de aquel verano de 1961 reunió a las figuras más importantes de la biología molecular. Nirenberg, a la sazón joven científico de quien nadie había oído hablar, fue inscrito para disertar solo diez minutos, y apenas nadie, incluido yo mismo, asistió a su charla. Pero cuando se empezaron a extender las noticias de su asombroso descubrimiento, Crick le incluyó inmediatamente en una de las últimas sesiones del congreso, de modo que Nirenberg pudo anunciar su hallazgo ante una audiencia expectante que abarrotaba la sala. Fue un momento extraordinario. Un callado, modesto y joven don nadie, hablando ante la flor y nata de la biología molecular, había mostrado el camino hacia el descubrimiento del código genético completo.



Francis Crick (en el centro) con Gobind Khorana y Marianne Grunberg-Manago. Khorana descifró gran parte del código genético después del importante descubrimiento inicial de Nirenberg, que estaba basado en la investigación pionera de Grunberg-Manago.

En la práctica, Nirenberg y Matthaei no habían resuelto más que una sexagésima cuarta parte del problema; lo único que sabíamos era que UUU codifica la fenilalanina. Quedaban por descifrar otros sesenta y tres tripletes de tres letras (codones), y los años siguientes contemplarían un frenesí investigador mientras nos esforzábamos por descubrir qué aminoácidos representaban estos otros codones. Lo difícil era sintetizar las diversas permutaciones del ARN: producir poli-U era relativamente sencillo, pero ¿se podía decir lo mismo de AGG? Una gran cantidad de experimentos químicos ingeniosos vino a resolver estos problemas, muchos de ellos realizados por Gobind Khorana en la Universidad de Wisconsin. Para 1966 se había establecido qué especifica cada uno de los sesenta y cuatro codones (en otras palabras, el código genético propiamente dicho); Khorana y Nirenberg (junto con Robert Holley) recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1968.

Reconstruyamos ahora toda la historia y examinemos cómo se produce una proteína, concretamente la hemoglobina.

Los glóbulos rojos de la sangre están especializados en transportar el oxígeno: utilizan la hemoglobina para transportarlo de los pulmones a los tejidos que lo requieren. Los glóbulos rojos son producidos por células madre de la médula ósea a un ritmo de más o menos dos millones y medio por segundo.

Cuando surge la necesidad de producir hemoglobina, el segmento pertinente del ADN de la médula ósea —el gen de la hemoglobina— se desenrolla del mismo modo que lo hace el ADN cuando se replica. Esta vez, en lugar de copiar ambos filamentos, solo se copia uno, o, por utilizar el término técnico, se «transcribe»; y más que un nuevo filamento de ADN, el producto creado con ayuda de la enzima ARN polimerasa es un nuevo y único filamento de ARN mensajero correspondiente al gen de la hemoglobina. Después de esto, el ADN del que ha derivado el ARN se enrolla de nuevo.

El ARN mensajero es transportado fuera del núcleo y transferido a un ribosoma, de por sí compuesto de ARN y proteínas, en donde la información de la secuencia del mensajero se utilizará para generar una nueva molécula de proteína. Este proceso se conoce como «traducción». Los aminoácidos entran en escena unidos al ARN de transferencia. En uno de los extremos del ARN de transferencia hay un determinado triplete (CAA en el ejemplo que se representa

en el diagrama 9 del cuadernillo de imágenes) que reconoce su triplete complementario en el ARN mensajero, GUU. En su otro extremo lleva acoplado el aminoácido correspondiente, en este caso la valina. En el siguiente triplete del ARN mensajero tenemos un ARN de transferencia que transporta lisina, ya que en el ADN la secuencia es TTC (que codifica la lisina). Ahora, lo único que resta es pegar bioquímicamente los dos aminoácidos. Si hacemos esto cien veces tenemos una cadena proteica de cien aminoácidos; el orden de los aminoácidos está determinado por el orden de las A, T, G, y C en el ADN a partir del cual se genera el ARN mensajero. Los dos tipos de cadena de la hemoglobina tienen una longitud de 141 y 146 aminoácidos respectivamente.

Sin embargo, las proteínas son algo más que cadenas lineales de aminoácidos. Una vez fabricada la cadena, las proteínas se pliegan en complejas configuraciones, a veces por sí mismas y a veces asistidas por unas moléculas llamadas chaperonas. Únicamente cuando adoptan esta configuración adquieren actividad biológica. En el caso de la hemoglobina, son necesarias cuatro cadenas, dos de una clase y dos de otra ligeramente distinta, para que la molécula cumpla su tarea. Y alojada en el centro de cada cadena retorcida está la clave del transporte de oxígeno, un átomo de hierro.

Las astucias de la biología molecular actual han podido ser utilizadas para retroceder y reconsiderar algunos de los ejemplos clásicos de los primeros tiempos de la genética. Para Mendel, el mecanismo que provocaba que algunos guisantes fueran rugosos y otros redondos era un completo misterio; en lo que a él concernía, eran meras características que obedecían a las leyes de la herencia que él había deducido. Sin embargo, ahora comprendemos la diferencia en su detalle molecular.

En Inglaterra, en 1990, unos científicos hallaron que los guisantes rugosos carecen de una determinada enzima que participa en la elaboración del almidón, el hidrato de carbono que se almacena en las semillas. Resulta que en las plantas de guisantes rugosos el gen de esa enzima no funciona debido a una mutación (en este caso una interposición de ADN inútil en mitad del gen) en las plantas de guisantes lisos. Como consecuencia de esta mutación, los guisantes rugosos contienen menos almidón y más azúcar, y tienden a perder más agua al madurar. No obstante, a medida que el agua escapa y el volumen del guisante disminuye, la cubierta externa de la semilla del guisante no logra encogerse y el resultado es la rugosidad característica: el contenido es demasiado pequeño para rellenar la cubierta.

La alcaptonuria de Archibald Garrod también ha entrado en la era molecular.

En 1995, unos científicos españoles que trabajaban con hongos encontraron un gen mutado cuyo resultado era la acumulación de la misma sustancia que había observado Garrod en la orina de los alcaptonúricos. El gen en cuestión produce normalmente una enzima que resulta fundamental en muchos organismos vivos y está presente en el hombre. Comparando la secuencia del gen del hongo con las secuencias humanas, se logró hallar el gen humano, el cual codifica una enzima llamada homogentisato oxidasa. El siguiente paso era comparar el gen de individuos normales con el de los alcaptonúricos. Y he ahí que el gen de los alcaptonúricos no funcionaba debido a las mutaciones de un único par de bases. El «error congénito del metabolismo» de Garrod estaba causado por una sola diferencia en la secuencia de ADN.

En el simposio de Cold Spring Harbor de 1966 sobre el código genético, se tenía la impresión de que todo estaba hecho. El código estaba descifrado, y en líneas generales sabíamos cómo ejercía el ADN el control de los procesos vitales a través de las proteínas que codifica. Algunos de los viejos zorros decidieron que había llegado el momento de ir más allá del estudio del gen propiamente dicho. Francis Crick decidió empezar una nueva línea de estudio en neurobiología; nunca fue de los que huyen de los grandes problemas y tenía un interés especial en comprender cómo funciona el cerebro humano. Sydney Brenner se puso a trabajar en biología del desarrollo y optó por concentrarse en un sencillo gusano nematodo, convencido de que precisamente una criatura tan simple permitiría a los científicos aclarar las conexiones entre genes y desarrollo con más facilidad. Hoy día, el gusano, como se le conoce en la profesión, es realmente la fuente de muchos de nuestros conocimientos sobre cómo se componen los organismos. La Comisión Nobel reconoció su aportación en 2002 cuando Brenner y dos viejos entusiastas del gusano, John Sulston de Cambridge y Bob Horvitz del MIT, fueron galardonados con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina.

Con todo, la mayoría de los pioneros en la carrera del ADN optaron por mantener su interés centrado en los mecanismos básicos de la función génica. ¿Por qué algunas proteínas son más abundantes que otras? Muchos genes solo se activan en células específicas o solo en determinados momentos de la vida de una célula; ¿cómo se alcanza esa activación? Una célula muscular es enormemente distinta de una célula hepática, tanto en su función como en su aspecto cuando se observan al microscopio. Las alteraciones de la expresión génica crean la diversidad y la diferenciación celulares: básicamente, las células musculares y las hepáticas producen grupos de proteínas diferentes. La forma más sencilla de producir diferentes proteínas consiste en regular qué genes se

transcriben en cada célula. De este modo, todas las células producen algunas proteínas que son esenciales para su funcionamiento, como las que intervienen en la replicación del ADN. Fuera de esto, algunos genes en particular se activan en momentos determinados en células concretas para producir las proteínas adecuadas. También se puede pensar que el desarrollo —el proceso de conversión de un simple óvulo fecundado en un humano adulto asombrosamente complejo— es un ejercicio enorme de activación génica; a medida que van apareciendo los tejidos durante el desarrollo, del mismo modo han de activarse y desactivarse grupos enteros de genes.

Los primeros avances importantes de nuestro conocimiento sobre cómo se activan y desactivan los genes proceden de los experimentos que François Jacob y Jacques Monod realizaron en la década de 1960 en el Instituto Pasteur de París. Los comienzos de Monod en la ciencia fueron lentos porque tenía tanto talento en tantos ámbitos que le costó trabajo decidirse. Durante la década de 1930 pasó una temporada en el Departamento de Biología de Caltech bajo la dirección de T. H. Morgan, el padre de la genética de las moscas de la fruta; pero ni siquiera el contacto diario con los «muchachos» ya no tan jóvenes de Morgan pudo convertir a Monod en un prosélito de las moscas. Prefería dirigir conciertos de Bach en la universidad —que posteriormente le ofreció un trabajo para enseñar crítica musical en un curso de licenciatura— y en las espléndidas casas de los millonarios del lugar. Hasta 1940 no terminó su doctorado en la Sorbona de París, y para entonces ya participaba intensamente en la Resistencia francesa. En uno de los pocos casos de complicidad de la biología con el espionaje, Monod pudo ocultar papeles secretos vitales en los huesos huecos de las patas de un esqueleto de jirafa expuesto fuera de su laboratorio. En la misma medida que avanzaba la guerra, así crecía su importancia para la Resistencia (y con ello su vulnerabilidad de cara a los nazis). Para cuando llegó el día D estaba desempeñando un papel principal facilitando el avance de los aliados y hostigando la retirada alemana.



Jacob también participó en el esfuerzo bélico; había escapado a Gran Bretaña y se unió a las Fuerzas Francesas Libres del General de Gaulle, sirviendo en el norte de África y participando en los desembarcos del día D. Poco después, una bomba estuvo a punto de matarle; le extirparon del cuerpo veinte fragmentos de metralla, pero conservó otros ochenta hasta el día de su muerte en 2013. Como su brazo estaba dañado, sus heridas acabaron con su ambición de ser cirujano, e inspirado como tantos de nuestra generación por el libro de Schrödinger *¿Qué es la vida?* se decidió por la biología. Sin embargo, sus empeños por unirse al grupo de investigación de Monod fueron denegados reiteradamente. No obstante, según el relato del propio Jacob, después de siete u ocho intentos el jefe de Monod, el microbiólogo André Lwoff, se dio por vencido en junio de 1950:

Sin darme la oportunidad de explicar de nuevo mis deseos, mi ignorancia, mis anhelos, [Lwoff] anunció, «¿Sabe?, ¡hemos descubierto la inducción del profago!» [es decir, cómo activar el ADN del bacteriófago que ha sido incorporado al ADN de la bacteria huésped].

Dije: «¡Oh!», poniendo en ello toda la admiración que pude y pensando: «¿Qué demonios es un profago?».

Entonces preguntó: «¿Le interesaría a usted trabajar en fagos?».

Con un balbuceo dije que eso era exactamente lo que había estado esperando. «Bien; venga usted el 1 de septiembre»[\[3\]](#).

Por lo visto, Jacob fue directo de la entrevista a una librería para proveerse de un diccionario que pudiera decirle a qué acababa de comprometerse.

A pesar de unos comienzos poco propicios, la colaboración Jacob-Monod produjo ciencia del más alto calibre. Abordaron el problema de la activación/desactivación de los genes en *Escherichia coli*, la conocida bacteria intestinal, centrándose en su capacidad de utilizar la lactosa, un tipo de azúcar. Para digerir la lactosa, la bacteria produce una enzima llamada beta-galactosidasa, que rompe el nutriente en dos subunidades, azúcares sencillos llamados galactosa y glucosa. Cuando la lactosa está ausente del medio bacteriano, la célula no produce beta-galactosidasa; sin embargo, cuando se introduce lactosa, la célula empieza a producir la enzima. Concluyendo que la presencia de lactosa es lo que induce la producción de beta-galactosidasa, Jacob y Monod emprendieron la tarea de descubrir cómo se lleva a cabo esa inducción.

En una serie de magníficos experimentos encontraron pruebas de una molécula «represora» que en ausencia de lactosa impide la transcripción del gen de la beta-galactosidasa. Sin embargo, cuando la lactosa está presente se une al represor, con lo que evita el bloqueo de la transcripción; de este modo, la

presencia de lactosa facilita la transcripción del gen. A decir verdad, Jacob y Monod hallaron que el metabolismo de la lactosa está controlado de forma coordinada: no es cuestión simplemente de que un gen se active o desactive en un momento dado. Otros genes participan en la digestión de la lactosa y ese único sistema represor sirve para regularlos a todos. Si bien la *E. coli* es un sistema relativamente sencillo en el cual investigar la activación/desactivación de los genes, un trabajo posterior en organismos más complicados, entre ellos los humanos, ha revelado que, en general, se aplican los mismos principios básicos.

Jacob y Monod obtuvieron sus resultados estudiando cepas mutantes de *E. coli*. No tenían pruebas directas de una molécula represora: su existencia era una deducción puramente lógica a partir de su solución al enigma genético. El reino molecular no dio por válidas sus ideas hasta finales de la década de 1960, cuando Walter «Wally» Gilbert y Benno Müller-Hill, en Harvard, aislaron y analizaron la propia molécula represora. Jacob y Monod solo habían predicho su existencia; Gilbert y Müller-Hill la descubrieron realmente. Puesto que la molécula se encuentra normalmente en cantidades minúsculas, solo unas cuantas moléculas por célula, reunir una muestra lo bastante grande para poder analizarla resultó una tarea técnicamente ardua. Pero al final lo consiguieron. Al mismo tiempo, Mark Ptashne, que trabajaba en otro laboratorio al final del pasillo, consiguió aislar y caracterizar otra molécula represora, esta en un sistema de regulación génica de bacteriófago. Las moléculas represoras resultaron ser proteínas que se pueden unir al ADN. En ausencia de lactosa, pues, esto es lo que hace exactamente el represor de la beta-galactosidasa: al unirse a un sitio del ADN de *E. coli* próximo al punto en que comienza la transcripción del gen de la beta-galactosidasa, el represor impide que la enzima que produce el ARN mensajero a partir del gen realice su función. Sin embargo, cuando se introduce lactosa, este azúcar se une al represor y evita que ocupe el sitio de la molécula de ADN cercano al gen de la beta-galactosidasa; de este modo, la transcripción tiene vía libre.

La caracterización de la molécula represora supuso un avance extraordinario en nuestro conocimiento sobre los procesos moleculares fundamentales para la vida. Sabíamos que el ADN produce proteínas a través del ARN; ahora sabíamos también que las proteínas podían interactuar directamente con el ADN, en forma de proteínas unidas a ADN, para regular la actividad de un gen.

El descubrimiento del papel principal del ARN en la célula planteó una cuestión interesante (y durante mucho tiempo sin respuesta): ¿por qué la información contenida en el ADN necesita pasar a través de un ARN intermediario antes de

poder traducirse en una secuencia polipeptídica? Poco después de que el código genético fuera descifrado, Francis Crick propuso una solución a esta paradoja sugiriendo que el ARN precedía al ADN. Imaginaba que el ARN había sido la primera molécula genética en una época en que el ARN era la base de la vida: habría habido un «mundo ARN» previo al conocido «mundo ADN» de hoy (y de los pocos miles de millones de años anteriores). Crick se figuraba que la distinta química del ARN (basada en el azúcar ribosa que posee en lugar de la desoxirribosa del ADN) podría dotarle de propiedades enzimáticas que le permitirían catalizar su propia autorreplicación.

Crick sostenía que el ADN tuvo que ser un invento posterior, probablemente como respuesta a la relativa inestabilidad de las moléculas de ARN, que se degradan y mutan mucho más fácilmente que las moléculas de ADN. Si se quiere una buena molécula estable que almacene a largo plazo los datos genéticos, entonces el ADN es una apuesta mucho mejor que el ARN.

Las ideas de Crick acerca de un mundo ARN que precediera al del ADN pasaron en gran parte inadvertidas hasta 1983. Por entonces, Tom Cech en la Universidad de Colorado y Sidney Altman en Yale mostraron, de forma independiente, que las moléculas de ARN tenían, en efecto, propiedades catalizadoras, un descubrimiento por el que recibieron el Premio Nobel de Química en 1989. Una prueba aún más convincente se presentó una década después, cuando Harry Noller, de la Universidad de California en Santa Cruz, demostró que la formación de los enlaces peptídicos, los que unen los aminoácidos en las proteínas, no está catalizada por ninguna de las sesenta proteínas diferentes que se encuentran asociadas a los ribosomas, el sitio de la síntesis proteica. En lugar de eso, la formación del enlace peptídico está catalizada por ARN. Llegó a esta conclusión eliminando todas las proteínas del ribosoma y hallando que todavía era capaz de formar enlaces peptídicos. El minucioso análisis de la estructura tridimensional del ribosoma realizado por Noller y otros muestra por qué: las proteínas están esparcidas sobre la superficie, lejos del sitio de actividad en el centro del ribosoma.



Estos descubrimientos resolvieron por casualidad el problema del huevo y la gallina en lo que respecta al origen de la vida. El supuesto predominante de que la forma de vida original consistía en una molécula de ADN planteó una contradicción ineludible: el ADN no puede constituirse a sí mismo; para ello necesita proteínas. ¿Qué apareció en primer lugar? ¿Las proteínas, que no tienen medios conocidos para duplicar información, o el ADN, que puede duplicar información pero solo en presencia de proteínas? El problema era irresoluble: no podemos tener ADN sin proteínas, pensábamos, y no podemos tener proteínas sin ADN, haber ADN sin proteínas, y no puede haber proteínas sin ADN.

Sin embargo, al ser equivalente al ADN (puede almacenar y replicar información genética) así como a las proteínas (puede catalizar reacciones químicas vitales), el ARN ofrece una respuesta. En realidad, en el «mundo ARN» el problema del huevo y la gallina sencillamente desaparece. El ARN es al mismo tiempo la gallina y el huevo. (Véase el diagrama 8 del cuadernillo de imágenes.)

El ARN es una herencia evolutiva. Una vez que la selección natural ha solventado un problema, suele quedarse con esa solución siguiendo la máxima «Si no está estropeado, no lo arregles». Dicho de otro modo, en ausencia de una presión selectiva para cambiar, los sistemas celulares no se renuevan y ostentan muchas huellas del pasado evolutivo. Puede que un proceso se lleve a cabo de una cierta manera simplemente porque primero evolucionó de esa manera, no porque esa sea en absoluto la mejor y la más eficaz.

La biología molecular ha recorrido un largo camino en sus primeros veinte años tras el descubrimiento de la doble hélice. Llegamos a comprender la maquinaria básica de la vida e incluso teníamos un conocimiento profundo de cómo se regulaban los genes. Pero lo único que habíamos hecho hasta ahora era observar; éramos naturalistas moleculares para quienes la selva tropical era la célula y lo único que podíamos hacer era describir lo que allí había. Había llegado el momento de pasar a la acción. Basta de observación: la perspectiva de intervenir, de manipular la materia viva, nos seducía. La llegada de las tecnologías del ADN recombinante, y con ellas la capacidad de confeccionar moléculas de ADN, haría que todo esto fuera posible.

Las moléculas de ADN son inmensamente largas y un cromosoma cualquiera solo contiene una doble hélice continua de ADN. A los divulgadores les gusta recrear la inmensidad de estas moléculas comparándolas con el número de voces de la guía telefónica de la ciudad de Nueva York o la longitud del río Danubio. Tales comparaciones no me ayudan —no tengo ni idea de cuántos números de teléfono hay en la ciudad de Nueva York, y es más fácil que la mención del Danubio me sugiera un vals de Strauss que cualquier sensación de distancia lineal—.

Excepto en el caso de los cromosomas sexuales, X e Y, los cromosomas humanos se numeran según su tamaño. El cromosoma 1 es el más grande y los cromosomas 21 y 22 son los más pequeños. En el cromosoma 1 reside el 8 por ciento del ADN total de cada célula, alrededor de 250 millones de pares de bases. Los cromosomas 21 y 22 contienen unos 48 y 51 millones respectivamente. Incluso las moléculas de ADN más pequeñas, las de los virus, no tienen menos de varios miles de pares de bases.

El gran tamaño de las moléculas de ADN planteó un serio problema en los primeros tiempos de la biología molecular. Para abordar un gen determinado —un tramo concreto de ADN—, teníamos que idear alguna forma de aislarlo del resto del ADN que se esparcía a su alrededor en todas direcciones. Pero no solo era cuestión de aislar el gen; necesitábamos también un modo de «amplificarlo»: obtener una muestra lo bastante grande para poder trabajar con ella. Básicamente, necesitábamos un sistema de edición molecular: un par de tijeras moleculares que pudieran cortar el texto del ADN en secciones manejables; una especie de pegamento molecular que nos permitiera manipular esos fragmentos; y, finalmente, una máquina copiadora molecular para amplificar los fragmentos que hubiéramos cortado y aislado. Queríamos hacer lo equivalente a lo que puede conseguir hoy en día un procesador de texto: cortar, pegar y copiar ADN.

Crear las herramientas básicas para realizar estas operaciones parecía cosa de mucho pedir incluso después de que descifráramos el código genético. Sin embargo, unos cuantos descubrimientos afortunados realizados a finales de la década de 1960 y comienzos de la siguiente se presentaron al mismo tiempo en

1973 para ofrecernos la técnica del llamado «ADN recombinante», la capacidad de editar el ADN. No fue este un avance corriente en técnicas de laboratorio. De repente, los científicos podían confeccionar moléculas de ADN y crear unas que nunca se habían visto antes en la naturaleza. Podíamos «jugar a ser Dios» con la infraestructura molecular de la vida. Para mucha gente, esta era una idea perturbadora. Jeremy Rifkin, un alarmista para quien toda nueva tecnología genética huele a monstruo del Dr. Frankenstein, señaló que el ADN recombinante «emulaba la importancia del descubrimiento del mismísimo fuego»[\[1\]](#).

Arthur Kornberg fue el primero en «fabricar vida» en un tubo de ensayo. En la década de 1950, como hemos visto, descubrió la ADN polimerasa, la enzima que replica el ADN mediante la formación de una copia complementaria a partir de un filamento «paterno» desenrollado. Posteriormente trabajaría con un tipo de ADN viral; por último, pudo inducir la replicación de los cinco mil trescientos pares de bases de ADN del virus. Pero el producto no estaba «vivo»; aunque la secuencia del ADN era idéntica a la paterna, era biológicamente inerte. Algo faltaba. Ese ingrediente que faltaba seguiría siendo un misterio hasta 1967, año en que Martin Gellert en los Institutos Nacionales de la Salud y Bob Lehman en Stanford lo identificaron simultáneamente. Esta enzima se llamó ligasa. La ligasa hacía que fuera posible «pegar» los extremos de la molécula de ADN.

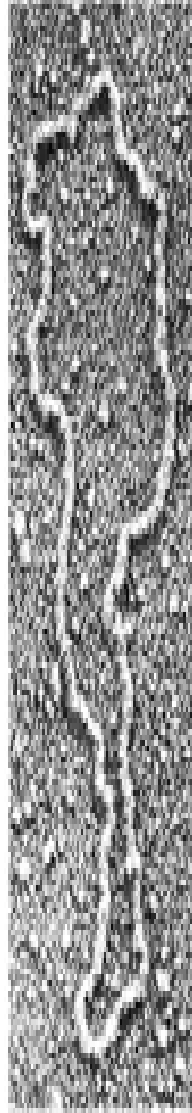
Kornberg pudo replicar el ADN viral utilizando ADN polimerasa y, añadiendo ligasa, juntar los dos extremos de modo que toda la molécula formaba un bucle continuo, tal como lo hace en el virus original. Ahora el ADN viral «artificial» se comportaba exactamente como el natural: si el virus se multiplica normalmente en *E. coli*, la molécula de ADN del tubo de ensayo de Kornberg hacía eso mismo. Utilizando solo un par de enzimas, algunos ingredientes químicos básicos y ADN viral a partir del cual hacer la copia, Kornberg había fabricado una molécula biológicamente activa. Los medios de comunicación informaron de que había creado vida en un tubo de ensayo, lo que impulsó al presidente Lyndon Johnson a aclamar el importante descubrimiento como un «logro imponente».

Las aportaciones de Werner Arber en la década de 1960 al desarrollo de la tecnología del ADN recombinante fueron menos esperadas. Arber, un bioquímico suizo, no estaba interesado en las grandes cuestiones acerca de la base molecular de la vida, sino en un aspecto curioso de la historia natural de los virus. Estudiaba el proceso por el cual algunos ADN virales se rompían después de insertarse en células bacterianas huésped. Algunas células huésped, pero no todas (de lo contrario los virus no podrían reproducirse), reconocían ciertos ADN virales como foráneos y los atacaban selectivamente. Pero ¿cómo y por qué? En todo el mundo natural el ADN es la misma molécula básica, ya se encuentre en bacterias, ya en virus, plantas o animales. ¿Qué impedía a las bacterias atacar a

su propio ADN al mismo tiempo que sí lo hacían con el del virus?

El descubrimiento por parte de Arber de un nuevo grupo de enzimas que degradan el ADN, las enzimas de restricción, proporcionó la primera respuesta. La presencia de dichas enzimas en células bacterianas restringe el crecimiento viral cortando el ADN foráneo. Este corte del ADN es una reacción a una secuencia específica: una enzima determinada cortará el ADN solo cuando reconozca una secuencia concreta. Una de las primeras enzimas de restricción en descubrirse, la *EcoR1*, reconoce y corta específicamente la secuencia de bases GAATTC(6).

Pero ¿por qué las bacterias no acaban cortando su propio ADN en todos los lugares donde aparezca la secuencia GAATTC? En este punto Arber hizo un segundo gran descubrimiento. Mientras produce la enzima de restricción que tiene por objeto secuencias específicas, la bacteria produce también una segunda enzima que modifica químicamente esas mismas secuencias en su propio ADN dondequiera que pueda presentarse(7). Las secuencias GAATTC modificadas presentes en el ADN bacteriano pasarán inadvertidas a la *EcoR1* mientras sigue su camino merodeando y dando tijeretazos al ADN viral allí donde se encuentre la secuencia.



Un plásmido tal como se observa en el microscopio electrónico.

El siguiente ingrediente de la revolución del ADN recombinante nació de los estudios sobre la resistencia de las bacterias a los antibióticos. Durante la década de 1960 se descubrió que muchas bacterias creaban resistencia a un antibiótico de una forma que no era la normal (por medio de una mutación en el genoma bacteriano) sino mediante la importación de un fragmento de ADN ajeno llamado plásmido. Los plásmidos son pequeños bucles de ADN que habitan dentro de la bacteria y se replican y transmiten, junto con el resto del genoma bacteriano, durante la división celular. En determinadas circunstancias, los plásmidos pueden transmitirse también de bacteria a bacteria, permitiendo que el receptor adquiriera al instante una casete entera de información genética que no recibió «al nacer». Esa información contiene a menudo los genes que confieren resistencia a

los antibióticos. La selección natural impuesta por los antibióticos favorece a aquellas células bacterianas que llevan el factor de resistencia (el plásmido) a bordo.

En la Universidad de Stanford, Stanley Cohen fue un pionero de los plásmidos. Gracias al estímulo de su profesor de biología en el instituto, Cohen optó por la carrera de Medicina. Al obtener su licenciatura, sus planes de ejercer la medicina interna fueron arrinconados cuando la perspectiva de que le reclutaran como médico del ejército le impulsó a aceptar un puesto de investigador en los Institutos Nacionales de la Salud. Enseguida descubrió que prefería la investigación al ejercicio de la medicina. Su gran descubrimiento llegó en 1971 cuando ideó un método para inducir a las células de la bacteria *E. coli* a importar plásmidos desde fuera de la célula. En realidad, Cohen estaba «transformando» la *E. coli* lo mismo que cuarenta años antes Fred Griffith había convertido en mortales unas cepas inocuas de bacterias de la neumonía mediante la captación de ADN. En el caso de Cohen, sin embargo, lo que captó una cepa que previamente había sido susceptible al antibiótico fue el plásmido con sus genes de resistencia al antibiótico. La cepa seguiría siendo resistente al antibiótico a lo largo de las generaciones siguientes, transmitiendo intactas las copias del ADN de plásmido a lo largo de todas las divisiones celulares.

Ya en los primeros años de la década de 1970, todos los elementos necesarios para fabricar ADN recombinante estaban disponibles. Primero pudimos cortar las moléculas de ADN utilizando enzimas de restricción y aislar las secuencias (genes) que nos interesaban; luego, utilizando ligasa, pudimos «pegar» esa secuencia en un plásmido (que de este modo nos serviría como una especie de USB que contiene la secuencia que deseamos); finalmente, pudimos copiar nuestro fragmento de ADN insertando ese mismo USB de plásmido en una célula bacteriana. La división celular normal de la bacteria se ocuparía de replicar el plásmido con nuestro fragmento de ADN tal como lo harían los propios materiales genéticos heredados de la célula. De modo que, comenzando con un solo plásmido trasplantado a una única célula bacteriana, la reproducción de la bacteria podría producir cantidades enormes de la secuencia de ADN que habíamos seleccionado. A medida que dejáramos que esa célula se reprodujera y reprodujera para convertirse finalmente en una extensa colonia consistente en miles de millones de bacterias, estaríamos creando simultáneamente miles de millones de copias de nuestro fragmento de ADN. De ese modo, la colonia era nuestra fábrica de ADN.

Los tres componentes —cortar, pegar y copiar— hicieron su aparición al

mismo tiempo en noviembre de 1972, en Honolulu. La ocasión fue un congreso sobre plásmidos. Allí estaba Herb Boyer, joven profesor recién incorporado a la Universidad de California en San Francisco, y, cosa poco sorprendente, también estaba Stanley Cohen, primero entre los pioneros del plásmido. Al igual que Cohen, Boyer era un muchacho de la Costa Este. Originario del oeste de Pensilvania, fue delantero del principal equipo de fútbol americano de su instituto y tal vez tuvo la fortuna de que su entrenador fuera también su profesor de ciencias. Lo mismo que Cohen, formaba parte de una nueva generación de científicos que se criaron con la doble hélice. Su entusiasmo por el ADN le llevó incluso a poner los nombres de Watson y Crick a sus gatos siameses. Nadie, ni por supuesto el entrenador, se sorprendió cuando después de licenciarse empezó a trabajar en genética bacteriana.

Aunque tanto Boyer como Cohen trabajaban por entonces en la zona de la bahía de San Francisco, antes del congreso de Hawai no habían tenido ocasión de conocerse. Boyer era ya un experto en enzimas de restricción en una época en que casi nadie había oído hablar de ellas: él y sus colegas eran los que habían descubierto recientemente la secuencia del sitio de corte de la enzima *EcoR*1. Boyer y Cohen comprendieron enseguida que entre los dos tenían la capacidad de impulsar la biología molecular a una categoría totalmente nueva, el mundo de cortar, pegar y copiar. Una tarde a última hora, en una cafetería cerca de Waikiki, empezaron a concebir el nacimiento de la tecnología del ADN recombinante, anotando sus ideas en unas servilletas. Ese trazado visionario del futuro se ha descrito como «de la cecina a la clonación»[2].



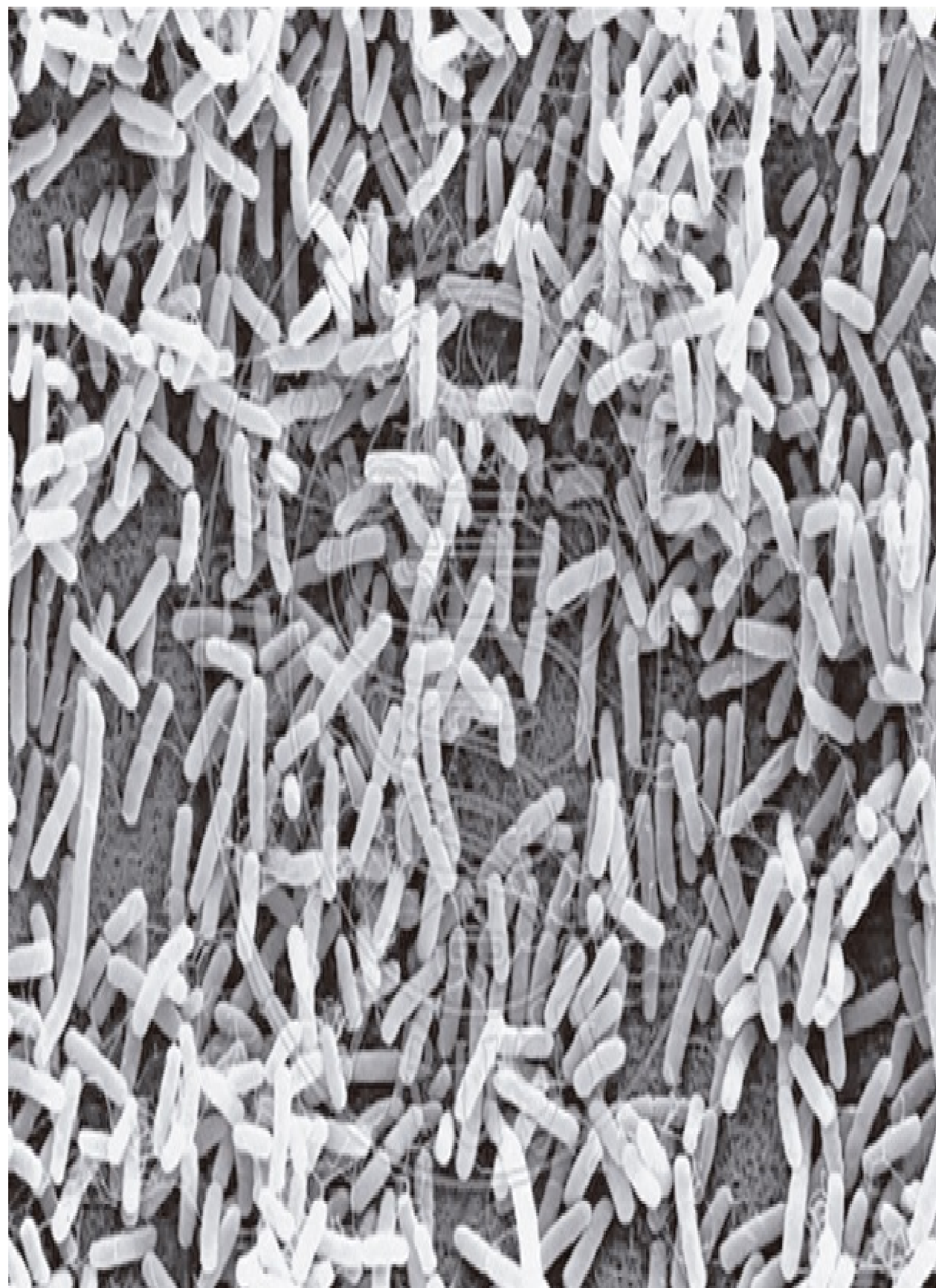
Herb Boyer y Stanley Cohen, los primeros ingenieros genéticos del mundo.

Al cabo de pocos meses se estableció la colaboración entre el laboratorio de Boyer en San Francisco y el de Cohen a unos sesenta kilómetros al sur, en Palo Alto. Naturalmente, el de Boyer llevó a cabo el trabajo con las enzimas de restricción y el de Cohen los procedimientos con plásmidos. Casualmente, una ayudante técnica del laboratorio de Cohen, Annie Chang, vivía en San Francisco y podía transportar la preciosa carga de experimentos en marcha entre los dos lugares. El primer experimento se proponía producir un híbrido, «un recombinante», de dos plásmidos diferentes, de los que se sabía que cada uno confería resistencia a un antibiótico en particular. En uno de los plásmidos había un gen, un segmento de ADN, para la resistencia a la tetraciclina; en el otro un gen para la resistencia a la kanamicina (como esperábamos, al principio la kanamicina mataba las bacterias que portaban el primer tipo de plásmido, en tanto que la tetraciclina mataba aquellas que contenían el segundo tipo). El objetivo era producir un único «superplásmido» que confiriese resistencia a ambos.

En primer lugar, los dos tipos de plásmido sin alterar se cortaron con enzimas de restricción. A continuación, los plásmidos se mezclaron en el mismo tubo de ensayo y se añadió ligasa para favorecer que los extremos cortados se pegaran. En el caso de algunas moléculas de la mezcla, la ligasa haría simplemente que el plásmido cortado se formara de nuevo: se habrían pegado los dos extremos del mismo plásmido. Sin embargo, algunas veces la ligasa motivaría que el plásmido cortado incorporase fragmentos de ADN del otro tipo de plásmido, produciendo de este modo el híbrido deseado. Una vez efectuado esto, el paso siguiente era trasplantar todos los plásmidos a las bacterias utilizando los métodos de Cohen para la importación de plásmidos. Las colonias generadas de este modo se cultivaron luego en placas impregnadas de tetraciclina y kanamicina. Los plásmidos que simplemente se habían vuelto a formar seguirían confiriendo resistencia a uno solo de los antibióticos; por lo tanto, las bacterias que portaban tales plásmidos no sobrevivían en el medio que contuviera los dos antibióticos. Las únicas bacterias supervivientes eran las que llevaban los plásmidos recombinantes, los que se habían formado a partir de los dos tipos de ADN presentes: el que codificaba la resistencia a la tetraciclina y el que codificaba la resistencia a la kanamicina. (Véase el diagrama 10 del cuadernillo de imágenes.)

La siguiente dificultad residía en crear un plásmido híbrido usando ADN de una clase completamente distinta de organismo, por ejemplo, un ser humano. Un primer experimento afortunado entrañaba la colocación de un gen de la rana africana de uñas en un plásmido de *E. coli* y su trasplante a una bacteria. Cada

vez que se dividían las células de la colonia bacteriana, reproducían el segmento insertado de ADN de rana. En la terminología más bien confusa de la biología molecular, habíamos «clonado» el ADN de rana(8). El ADN de los mamíferos también resultó eminentemente clonable. Retrospectivamente, esto no constituye una gran sorpresa: al fin y al cabo, un fragmento de ADN sigue siendo ADN y sus propiedades químicas son las mismas con independencia de su origen. Enseguida se hizo patente que los protocolos de Cohen y Boyer para clonar fragmentos de ADN de plásmido funcionarían perfectamente con ADN de todas y cada una de las criaturas de la tierra.



El microbio intestinal *E. coli*. Si se está dispuesto a mirar, se pueden encontrar alrededor de diez millones de este microbio en cada gramo de heces humanas.

La segunda fase de la revolución de la biología molecular estaba en marcha. En la primera fase nos habíamos propuesto describir cómo funciona el ADN en la célula; ahora, con el ADN recombinante(9), teníamos las herramientas para intervenir, para manipular el ADN. El escenario estaba preparado para un rápido progreso mientras entreveíamos la oportunidad de «jugar a ser Dios». Era embriagador: el extraordinario potencial para ahondar en los misterios de la vida y las oportunidades para realizar auténticos progresos en la lucha contra las enfermedades como el cáncer. Pero si bien es posible que Cohen y Boyer nos hayan abierto verdaderamente los ojos a unas perspectivas científicas extraordinarias, ¿habían abierto también una caja de Pandora? ¿Existían peligros encubiertos en la clonación molecular? ¿Deberíamos seguir insertando alegremente segmentos de ADN humano en *E. coli*, una especie predominante en la jungla microbiana de nuestros intestinos? ¿Qué ocurriría si las formas alteradas encontraran el modo de entrar en nuestros cuerpos? En resumen, ¿podíamos en conciencia hacer simplemente oídos sordos al grito de los alarmistas de que estábamos creando Frankenstein bacterianos?

En 1961 se aisló un virus de mono llamado SV40 de los riñones de macacos que se estaban utilizando para preparar vacuna contra la polio (SV significa *simian virus* o «virus de simio»). Aunque se creía que el virus no tenía efecto sobre el mono, en el que está presente de forma natural, unos experimentos demostraron que podía producir cáncer en roedores y, en ciertas condiciones de laboratorio, incluso en células humanas. Puesto que el programa de vacunación contra la polio había infectado, desde su inicio en 1955, a millones de niños estadounidenses con el virus, este descubrimiento era verdaderamente alarmante. ¿El programa de prevención había condenado por descuido a una generación al cáncer? Afortunadamente, la respuesta parece ser «no»; no ha habido una epidemia de cáncer de resultas de ello, y el SV40 no parece ser más perjudicial en seres humanos vivos de lo que es en monos. No obstante, al mismo tiempo que el SV40 se estaba convirtiendo en un elemento fijo en los laboratorios de biología molecular, seguía habiendo dudas acerca de su inocuidad. Yo estaba especialmente preocupado debido a que por entonces era director del Laboratorio de Cold Spring Harbor, donde grupos cada vez más numerosos de jóvenes científicos estaban trabajando con el SV40 para demostrar la base

genética del cáncer.

Mientras tanto, en la facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, Paul Berg se sentía más entusiasmado por la promesa que por los peligros del SV40, pues preveía la posibilidad de utilizar el virus para introducir fragmentos de ADN —genes foráneos— en células de mamíferos. El virus funcionaría como un sistema de transferencia molecular igual que los plásmidos de Stanley Cohen habían funcionado en las bacterias. Pero mientras Cohen utilizaba fundamentalmente las bacterias como máquinas copiadoras que podían amplificar un fragmento concreto de ADN, Berg vio en el SV40 un medio de introducir genes correctores en las víctimas de enfermedades genéticas. Berg era un adelantado a su época. Aspiraba a llevar a cabo lo que actualmente se llama terapia génica: introducir material genético nuevo en una persona viva para compensar los defectos genéticos heredados.



Berg había llegado a Stanford recién nombrado profesor en 1959 como parte de un convenio que también llevó allí al más eminente Arthur Kornberg, proveniente de la Universidad de Washington, en St. Louis. En realidad, las conexiones de Berg con Kornberg se pueden remontar a su lugar de nacimiento común en Brooklyn, Nueva York, donde cada uno en su momento iba a pasar por el club de ciencias del mismo instituto dirigido por una tal señorita Sophie Wolfe. Berg recordaba que «ella hacía que la ciencia fuese divertida, nos hacía partícipes de las ideas»[\[3\]](#). En realidad era una afirmación que se quedaba corta: el club de ciencias de la señorita Wolfe del Instituto Abraham Lincoln produjo tres premios Nobel —Kornberg (1959), Berg (1980) y el cristalógrafo Jerome Karle (1985)— y todos ellos han rendido homenaje a su influencia.

Mientras Cohen y Boyer, y para entonces otros más, pulían los detalles acerca de cómo cortar y pegar las moléculas de ADN, Berg planeaba un experimento verdaderamente audaz: el intento de lograr que el SV40, al que implantaría un fragmento de ADN ajeno, transportase ese gen foráneo a una célula animal. Para mayor comodidad utilizaría un virus bacteriano fácilmente asequible, un bacteriófago, para obtener su ADN ajeno al SV40. El objetivo era ver si una molécula compuesta que constara del ADN del SV40 y el ADN del bacteriófago podía invadir debidamente una célula animal. Si ello era posible, tal como esperaba Berg, entonces existía la posibilidad de que finalmente pudiera usar el sistema para insertar genes útiles en células humanas.

En el verano de 1971, un licenciado del laboratorio de Berg hizo una presentación en el Laboratorio de Cold Spring Harbor explicando el experimento que proyectaban. Un científico entre el público se alarmó lo bastante para telefonear a Berg inmediatamente. ¿Qué ocurriría, preguntó, si resultaba que las cosas funcionaban al revés? Dicho de otro modo, ¿qué ocurriría si el virus SV40, en lugar de captar el ADN viral e insertarlo después en la célula animal, era manipulado por el ADN del bacteriófago, lo que podría motivar que el ADN del SV40 se insertara en, digamos, una célula bacteriana *E. coli*? No era un argumento descabellado: al fin y al cabo, muchos bacteriófagos están programados para hacer precisamente eso, insertar su ADN en células bacterianas. Puesto que la *E. coli* es ubicua y está íntimamente asociada a los humanos como componente mayoritario de nuestra flora intestinal, pudiera ser que el experimento bienintencionado de Berg diera como resultado colonias nocivas de *E. coli* que portaran el virus de mono SV40, un potencial agente cancerígeno. Berg hizo caso de los recelos de sus colegas, aunque no los compartía, y decidió posponer los

experimentos hasta que pudiera averiguar el potencial de los SV40 para producir cáncer en humanos.

A los buenos resultados de Boyer y Cohen con sus métodos del ADN recombinante le sucedieron inmediatamente después las inquietudes acerca de un riesgo biológico. En un congreso científico sobre ácidos nucleicos en New Hampshire, en el verano de 1973, una mayoría votó solicitar a la Academia Nacional de Ciencias que investigara sin demora los peligros de la nueva tecnología. Un año después, una comisión nombrada por la Academia y presidida por Paul Berg publicó sus conclusiones en una carta a la revista *Science*. Yo mismo firmé la carta, como hicieron otros muchos —entre ellos Cohen y Boyer— que participaban muy activamente en la investigación que nos ocupa. En lo que desde entonces se ha conocido como la «Carta de la moratoria» apelábamos a «los científicos de todo el mundo»^[4] para que suspendieran voluntariamente todos los estudios «hasta que los peligros potenciales de tales moléculas de ADN recombinante se hayan valorado mejor o hasta que se desarrollen métodos adecuados para prevenir su difusión»^[5]. Un elemento importante de esta declaración era el hecho de admitir que «nuestra preocupación está basada en juicios de riesgo potencial más que demostrado, ya que existen pocos datos experimentales sobre los peligros de tales moléculas de ADN»^[6].

Sin embargo, muy pronto comprendí que me sentía profundamente frustrado y arrepentido de mi participación en la «Carta de la moratoria». La clonación molecular tenía el potencial evidente de hacer muchísimo bien al mundo; pero ahora, después de haber trabajado tanto y de haber llegado al filo de una revolución biológica, henos aquí conspirando para retroceder. Fue un momento desconcertante. Como escribió Michael Rogers en un informe sobre el tema publicado en 1975 en la revista *Rolling Stone*, «Sin duda, los biólogos moleculares han alcanzado el borde de un precipicio experimental que al final puede resultar el mismo que afrontaron los físicos nucleares en los años previos a la bomba atómica»^[7]. ¿Estábamos siendo prudentes o cobardes? Verdaderamente no podía decirlo todavía, pero estaba empezando a creer que era lo segundo.



El ADN a debate: Maxine Singer, Norton Zinder, Sydney Brenner y Paul Berg abordan la cuestión durante el congreso de Asilomar.

El «Congreso de la caja de Pandora»: así es como describió Rogers la reunión, en febrero de 1975, de ciento cuarenta científicos de todo el mundo en el centro de congresos Asilomar de Pacific Grove, California. El programa iba a determinar de una vez por todas si el ADN recombinante contenía realmente más peligros que promesas. ¿La moratoria debía ser permanente? ¿Debíamos seguir adelante a pesar del riesgo potencial, o esperar a obtener ciertas garantías? Como presidente del comité organizador, Paul Berg era también el director nominal del congreso y, así, tuvo la tarea casi imposible de redactar el borrador de una declaración de consenso al final de la reunión.

La prensa estaba allí, rascándose la cabeza colectiva mientras los científicos intercambiaban la jerga más reciente. Asimismo, los abogados estaban allí para recordarnos que también había que abordar cuestiones legales: por ejemplo, ¿sería yo responsable, como director de un laboratorio que hacía investigación sobre ADN recombinante, si uno de mis ayudantes técnicos contraía cáncer? En cuanto a los científicos, eran por naturaleza y formación contrarios a aventurar predicciones a falta de conocimientos; sospechaban con razón que sería imposible conseguir una decisión unánime. Tal vez Berg tenía las mismas dudas; en todo caso, optó por la libertad de expresión por encima de ejercer el mando firme como presidente. Por lo tanto, el debate resultante fue algo parecido a un altercado general, en el que algún orador, empeñado únicamente en divagar de un modo impropio y con detenimiento sobre el importante trabajo que se realizaba en su laboratorio, a menudo desviaba el curso de la discusión. Había opiniones para todos los gustos, desde las apocadas —«prolonguemos la moratoria»— a las fervorosas —«maldita sea la moratoria, sigamos adelante con la ciencia»—. Definitivamente, yo me encontraba en este extremo del espectro. Ahora creía que postergar la investigación basándonos en unos peligros desconocidos y sin cuantificar constituía una irresponsabilidad mayor. Había gente por el mundo desesperadamente enferma, gente con cáncer o fibrosis quística; ¿qué derecho teníamos a negarles tal vez su única esperanza?

Sydney Brenner, a la sazón en Cambridge, Reino Unido, ofreció uno de los poquísimos ejemplos de datos significativos. Había reunido colonias de la cepa de *E. coli* conocida como K-12 (la infatigable bacteria favorita para este tipo de investigación sobre clonación molecular). Algunas cepas especialmente raras de *E. coli* causan de vez en cuando brotes de envenenamiento alimentario, pero a decir verdad la inmensa mayoría de las cepas de *E. coli* son inocuas, y Brenner

supuso que la K-12 no era una excepción. Pero lo que le interesaba no era su propia salud, sino la de la K-12: ¿podría sobrevivir fuera del laboratorio? Removió los microbios dentro de un vaso de leche (servidos a palo seco eran absolutamente intragables) y se bebió de un trago la asquerosa mezcla. Examinó lo que salía por el otro extremo para ver si algunas células de K-12 habían logrado colonizar su intestino. Su hallazgo fue negativo, lo que sugería que, a pesar de crecer bien en una placa de Petri, la K-12 no era viable en el mundo «natural». Sin embargo, otros pusieron en duda la deducción: aun cuando las bacterias K-12 fueran incapaces de sobrevivir, esto no demostraba que no pudieran intercambiar plásmidos —u otra información genética— con cepas que pudieran vivir perfectamente en nuestros intestinos. De este modo, se podía seguir introduciendo genes «modificados mediante ingeniería genética» en la población de bacterias intestinales. Brenner defendió entonces la idea de que debíamos crear una cepa K-12 que sin lugar a dudas fuera incapaz de vivir fuera del laboratorio. Podíamos hacerlo mediante una alteración genética que asegurase que la cepa solo pudiera crecer cuando se la surtiera de nutrientes especiales. Y por supuesto especificaríamos una serie de nutrientes de los que nunca podría disponer en el mundo natural; la dotación completa de nutrientes solo se encontraría en el laboratorio. Una K-12 modificada de este modo sería una bacteria «segura», viable en el marco de nuestra investigación controlada, pero condenada en el mundo real.

A instancias de Brenner, esta propuesta a medio camino salió victoriosa. Hubo muchos gruñidos desde ambos extremos, por supuesto, pero el congreso acabó con recomendaciones coherentes que permitían continuar la investigación con bacterias incapacitadas para causar enfermedades y ordenando costosas instalaciones de contención para el trabajo que entrañara ADN de mamíferos. Estas recomendaciones constituirían la base de una serie de directrices emitidas por los Institutos Nacionales de la Salud.

Salí de allí sintiéndome abatido y al margen de la mayoría de mis camaradas. Para Stanley Cohen y Herb Boyer fue también una experiencia desalentadora; creían, como yo, que muchos de nuestros colegas habían comprometido su mejor criterio en cuanto científicos solo para que la prensa allí congregada les considerase «buenos chicos» (y no doctores Frankenstein en potencia). En realidad, la inmensa mayoría nunca había trabajado con organismos causantes de enfermedades y apenas comprendía las repercusiones de las limitaciones a la investigación que nos querían imponer a los que sí lo hacíamos. Me irritaba la arbitrariedad de buena parte de lo que se había acordado: el ADN de vertebrados de sangre fría, por ejemplo, se juzgó aceptable, en tanto que el ADN de mamíferos se declaró terreno vedado para la mayoría de los científicos. Por lo

visto era seguro trabajar con el ADN de una rana pero no con el ADN de un ratón. Atónito por semejante disparate, aporté mi granito de arena: ¿sabía alguien que las ranas producen verrugas? Pero mis jocosas objeciones resultaron en vano.

En vista de las directrices, muchos participantes en el congreso de Asilomar contaban con que los vientos para la investigación sobre clonación en «bacterias seguras» eran favorables. Pero al poco tiempo, todo aquel que emprendió el viaje bajo esta impresión encontró mares agitados. Según la lógica difundida por la prensa popular, si los propios científicos veían motivos de preocupación, entonces el gran público debía estar realmente alarmado. Al fin y al cabo, seguían siendo los tiempos de la contracultura, aunque en declive. Hacía muy poco que la guerra de Vietnam y la carrera política de Richard Nixon habían terminado; un público suspicaz, mal dotado para comprender las complejidades que la ciencia empezaba apenas a desentrañar, anhelaba de veras tragarse teorías de perversas conspiraciones perpetradas por las clases dirigentes. Por nuestra parte, nosotros, los científicos, estábamos bastante sorprendidos de ver que nos contaban entre esta élite a la que nunca antes habíamos imaginado que perteneciéramos. Incluso Herb Boyer, el verdadero modelo de científico anticonvencional, se encontró con que en el número especial de Halloween del *Berkeley Barb*, periódico clandestino de la zona de la bahía, le nombraban como uno de los «diez mayores cocos» de la región, una distinción por lo demás reservada a los políticos corruptos y capitalistas beligerantes con los sindicatos.

Mi mayor temor era que esta maldita paranoia pública provocada por la biología molecular tuviera como consecuencia una legislación draconiana. El hecho de que nos dictaran lo que podíamos y no podíamos hacer desde un punto de vista experimental en una jerga legal engorrosa solo podía acarrear consecuencias negativas para la ciencia. Los proyectos de experimentos tendrían que someterse a un jurado examinador con inclinaciones políticas, y toda la burocracia imposible que esto conlleva se afirmarían como las polillas en el armario de la abuela. Entretanto, la total escasez de datos y la lógica dificultad para demostrar una contradicción seguían acosando nuestros mejores esfuerzos por valorar el verdadero riesgo potencial de nuestro trabajo. El ADN recombinante no había producido nunca una catástrofe, pero la prensa seguía superándose imaginando las hipótesis más desfavorables. En su crónica de una reunión celebrada en Washington D.C. en 1977, el bioquímico Leon Heppel resumió hábilmente las estupideces que los científicos percibían en la polémica:

Me sentí del modo que me hubiera sentido si un comité *ad hoc* convocado por el gobierno español

me hubiera seleccionado para tratar de evaluar los riesgos asumidos por Cristóbal Colón y sus marineros, un comité al que correspondiera establecer directrices sobre qué hacer en caso de que la Tierra fuera plana, a qué distancia del borde de la Tierra podría aventurarse la tripulación sin peligro, etcétera.[8]

Sin embargo, ni siquiera la ironía mordaz desanimaba lo más mínimo a aquellos decididos a oponerse a lo que consideraban la arrogancia prometeica de la ciencia. Uno de esos cruzados era Alfred Vellucci, alcalde de Cambridge, Massachusetts. Vellucci se había ganado sus prebendas políticas defendiendo al hombre corriente a expensas de las instituciones docentes de élite de su ciudad, a saber, el MIT y Harvard. La tormenta del ADN recombinante le proporcionó una bonanza política. Una crónica contemporánea capta con precisión lo que estaba pasando.

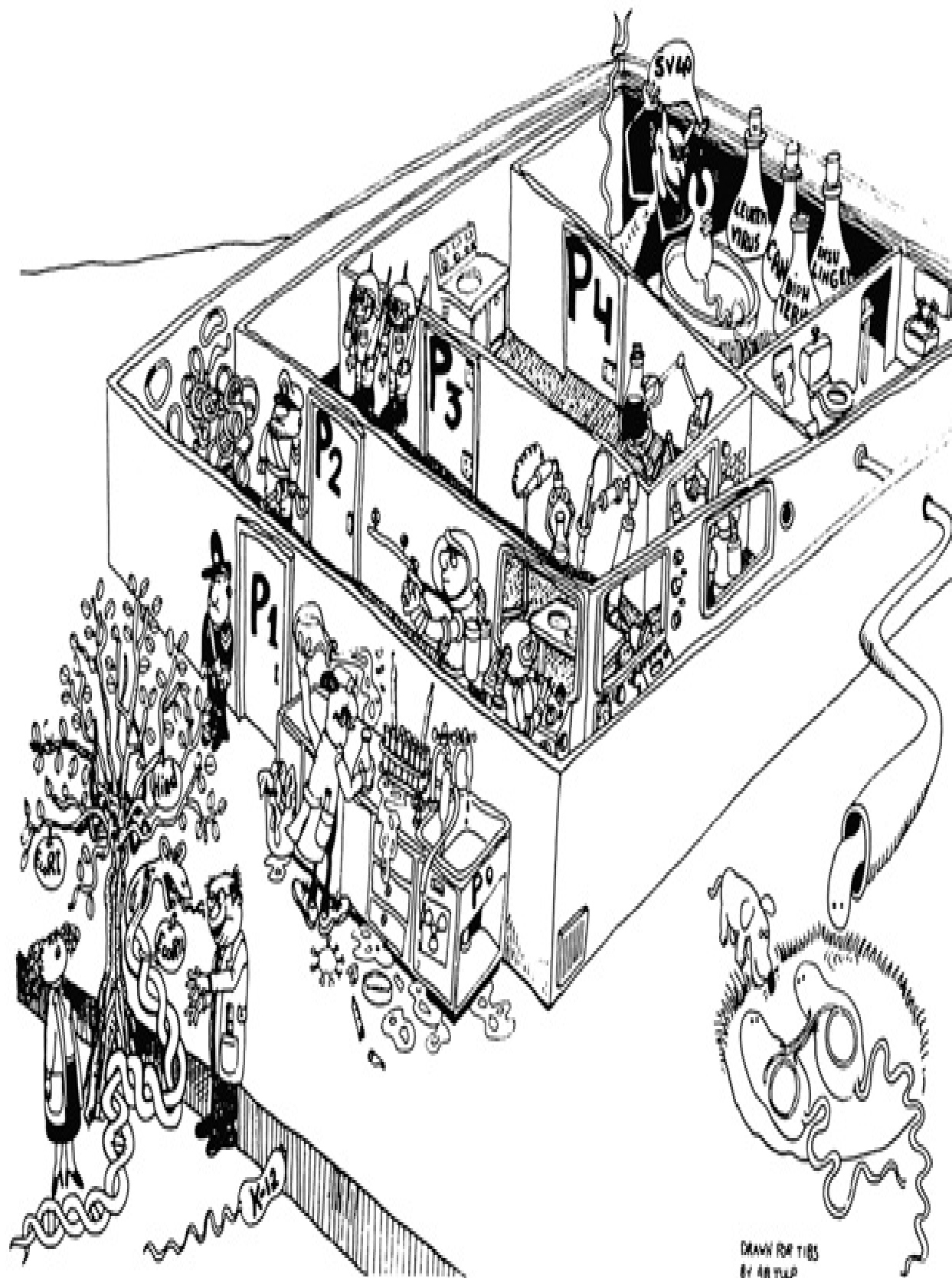
Con su chaqueta de lana gruesa color arándano, sus pantalones negros y su camisa azul a rayas amarillas que lucha por contener una barriga cervecera; con los dientes completamente torcidos y los bolsillos atestados, Al Vellucci encarna la frustración del estadounidense medio con estos científicos, estos tecnócratas, estos intelectuales sabihondos de Harvard que piensan que han logrado pasar el mundo por una cuerda y acaban tirándolo a un charco de lodo. ¿Y quién acaba en el charco? No los intelectuales. No, son siempre Al Vellucci y los trabajadores corrientes a quienes dejan solos para que se limpien[9].

¿De dónde procede esta vehemencia? Los científicos de Harvard habían manifestado su deseo de construir en los terrenos de la universidad una instalación de contención para realizar trabajos con ADN recombinante ateniéndose estrictamente a las nuevas directrices de los Institutos Nacionales de la Salud. Pero viendo su oportunidad y apoyado por una camarilla de izquierdas de Harvard-MIT que tenía su propio programa anti-ADN, Vellucci logró que toda investigación sobre ADN recombinante fuera prohibida en Cambridge durante varios meses (véase la figura 11 del cuadernillo de imágenes). La consecuencia fue una breve aunque considerable fuga local de cerebros, ya que los biólogos del MIT y Harvard partieron hacia climas con menos carga política. Entretanto, Vellucci empezaba a disfrutar su recién adquirida celebridad como guardián científico de la sociedad. En 1977 escribía lo siguiente al presidente de la Academia Nacional de Ciencias:

En la edición de hoy del *Boston Herald American*, una publicación del grupo Hearst, hay dos informes que me preocupan enormemente. En Dover, MA, fue vista «una extraña criatura de ojos de color naranja» y en Hollis, New Hampshire, un hombre y sus dos hijos se toparon con un «ser peludo de tres metros de altura».

Solicito respetuosamente que su prestigiosa institución investigue estos hallazgos. Asimismo, espero que se pueda verificar si estas «extrañas criaturas» (si es que existen en realidad) están o no relacionadas con experimentos que se estén llevando a cabo en la región de Nueva Inglaterra con ADN recombinante.[10]

Afortunadamente, los esfuerzos por promulgar una legislación nacional que regulara los experimentos con ADN recombinante nunca fructificaron, aunque el debate fue intenso. El senador por Massachusetts Ted Kennedy enseguida se preocupó por el tema, presidiendo una audiencia en el Senado justo un mes después del congreso de Asilomar. En 1976, escribió al presidente Ford aconsejando que el gobierno federal controlara la investigación, tanto pura como aplicada, sobre el ADN. En marzo de 1977, testifiqué ante una audiencia del cuerpo legislativo del estado de California. El gobernador Jerry Brown estaba presente, y así tuve la ocasión de aconsejarle en persona que sería un error considerar cualquier acción legislativa excepto en el caso de que apareciesen enfermedades sin explicación entre los científicos de Stanford. Si los que manejaban el ADN recombinante se mantenían en perfecto estado de salud, los legisladores prestarían un mejor servicio al público si centraban sus esfuerzos en riesgos más evidentes para la salud pública, como montar en bicicleta.



A medida que se realizaban más y más experimentos, ya fuera con arreglo a las directrices de los NIH o a las impuestas por las regulaciones de otros países, cada vez se hacía más patente que los métodos del ADN recombinante no estaban creando Frankenbugs(10) (ni mucho menos —modérese Sr. Vellucci— «extrañas criaturas de ojos de color naranja»). Para 1978 pude escribir que «Comparado con casi cualquier otro objeto que empiece por la letra A, el ADN es, desde luego, muy seguro. Es mucho mejor preocuparse por las armas asesinas, las alimañas, el ántrax, el alcohol o los accidentes automovilísticos, que prestar atención a las intrigas de Rube Goldberg sobre cómo el ADN fabricado en nuestro laboratorio conducirá a la extinción de la raza humana»[11].

A finales de ese mismo año, en Washington D.C., la Comisión Asesora sobre el ADN Recombinante de los NIH propuso un conjunto de directrices mucho menos restrictivas, que permitían que la mayoría de los experimentos en la materia siguieran adelante —incluida la investigación sobre ADN de virus tumorales—. Y en 1979, Joseph Califano, Ministro de Sanidad, Educación y Bienestar, aprobó los cambios, terminando de ese modo un periodo de estancamiento sin sentido en la investigación del cáncer en los mamíferos.

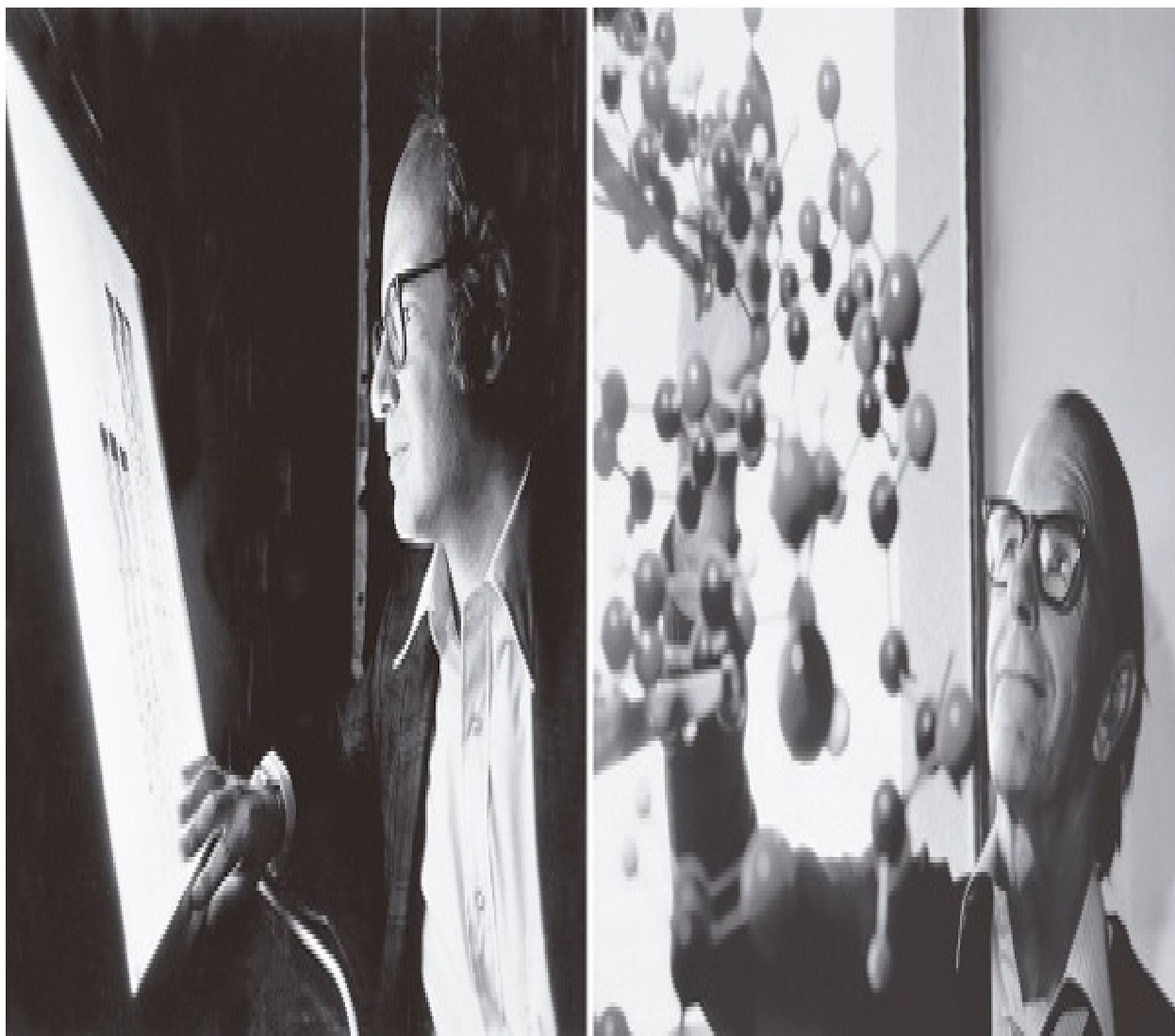
En términos prácticos, la consecuencia del consenso de Asilomar no supuso a la larga más que cinco tristes años de retraso en una investigación importante; cinco frustrantes años de interrupción en las carreras de muchos jóvenes científicos.

Al acabar la década de 1970, los problemas suscitados por los experimentos originales de Cohen y Boyer poco a poco dejaron de serlo. Nos habían obligado a desviarnos inútilmente, pero al menos quedó demostrado que los científicos moleculares querían ser socialmente responsables.

Sin embargo, no fue la política lo que aparcó completamente la biología molecular durante la segunda mitad de la década de 1970; de hecho, estos años contemplaron unos cuantos avances importantes, la mayoría de ellos basados en la tecnología, todavía polémica, de la clonación molecular de Boyer y Cohen. La conquista más significativa fue la invención de métodos para descifrar la secuencia del ADN. La secuenciación depende de que se disponga de una gran cantidad del segmento concreto de ADN que interese, de modo que no fue factible —excepto en el caso del pequeño ADN vírico— hasta que las técnicas de clonación se hubieron desarrollado. Como hemos visto, la clonación consiste básicamente en insertar el fragmento de ADN deseado en un plásmido que a su vez se inserta luego en una bacteria. Con tiempo para dividirse y multiplicarse,

las bacterias producirán una enorme cantidad de copias del fragmento de ADN. Una vez obtenida de las bacterias, esta gran cantidad del fragmento de ADN está lista para la secuenciación.

Dos técnicas de secuenciación se crearon simultáneamente, una debida a Wally Gilbert en Cambridge, Massachusetts (Universidad de Harvard), y la otra a Fred Sanger en Cambridge, Inglaterra. Gilbert se interesó por la secuenciación del ADN a raíz de haber conseguido aislar la proteína represora en el sistema de regulación del gen de la beta-galactosidasa de *E. coli*. Como hemos visto, había mostrado que el represor se une al ADN cerca del gen impidiendo su transcripción en cadenas de ARN. Ahora quería conocer la secuencia de esa región del ADN. Un encuentro casual con el brillante químico soviético Andrei Mirzabekov le sugirió a Gilbert una forma de romper las cadenas de ADN —utilizando ciertas combinaciones potentes de productos químicos— exactamente por los sitios de bases específicas deseados.



Wally Gilbert (izquierda) y Fred Sanger, los reyes de la secuencia.

Cuando era estudiante de último año en un instituto de Washington D.C., Gilbert solía faltar a clase para leer libros de física en la Biblioteca del Congreso. A la sazón, iba en busca del Santo Grial de todos los alumnos de instituto con un talento excepcional para las ciencias: un premio en la Búsqueda de Talentos de la Westinghouse⁽¹¹⁾. Como era de esperar, obtuvo el premio en 1949 (años más tarde, en 1980, recibiría una llamada de la Academia Sueca de Estocolmo, incrementando así las estadísticas que señalan que ganar el Westinghouse es uno de los mejores presagios de un futuro Nobel). Gilbert siguió estudiando física en la universidad y un año después de mi llegada a Harvard en 1956 se incorporó al cuerpo de profesores de física. Pero abandonó su especialidad por la mía cuando conseguí que se interesara por mi trabajo de laboratorio sobre el ARN. Reflexivo

y tenaz, Gilbert ha estado por largo tiempo a la vanguardia de la biología molecular.

Sin embargo, de los dos métodos de secuenciación fue el de Sanger el que resistió la prueba del tiempo, perdurando durante el curso completo del Proyecto Genoma Humano y aun más allá, hasta que fue finalmente reemplazado (como veremos en el capítulo 8) por otra elegante tecnología química originada en Cambridge, Inglaterra. Algunos de los productos químicos que requiere el método de Gilbert para romper el ADN son difíciles de manejar y a la menor oportunidad empezarán a romper el ADN del propio investigador. Por otro lado, el método de Sanger utiliza la misma enzima que copia el ADN de forma natural en las células, la ADN polimerasa. Su habilidad consiste en hacer la copia de los pares de bases que han sido ligeramente modificados. En lugar de utilizar las bases desoxi normales (A, T, G y C) que se encuentran de forma natural en el ADN (ácido desoxirribonucleico), Sanger añadía también algunas bases llamadas didesoxi. Las bases didesoxi tienen una propiedad peculiar: la ADN polimerasa las incorporará alegremente a la cadena de ADN que se está formando (es decir, la copia que se está ensamblando como complemento del filamento que sirve de modelo), pero después no puede añadir ninguna base más a la cadena. Dicho de otro modo, la cadena del duplicado no puede prolongarse más allá de una base didesoxi.

Imaginemos un filamento modelo cuya secuencia sea GGCCTAGTA. Hay muchas, muchas copias de este filamento en el experimento. Ahora imaginemos que el filamento se está copiando utilizando ADN polimerasa en presencia de una mezcla de A, T, G y C normales más una cierta cantidad de didesoxi A. La enzima empezará a copiar la cadena añadiendo primero una C (que se corresponde con la G inicial), luego otra C, luego una G, luego otra G. Pero cuando la enzima llega a la primera T, existen dos posibilidades: bien puede añadir una A normal a la cadena que se está formando, o bien puede añadir una didesoxi A. Si elige una de estas últimas, entonces la cadena no puede crecer más y el resultado es una cadena corta que acaba en una didesoxi A (ddA): CCGGddA. Pero si por casualidad añade una A normal, entonces la ADN polimerasa puede seguir añadiendo bases: T, C, etcétera. La siguiente posibilidad de una «parada» didesoxi de este tipo no se producirá hasta que la enzima llegue a la siguiente T. De nuevo puede añadir una A normal o una ddA. Si añade una ddA, el resultado es otra cadena truncada, si bien ligeramente más larga: la secuencia de esta cadena es CCGGATCddA. Y así ocurre cada vez que la enzima encuentra una T (o, lo que es lo mismo, que tiene ocasión de añadir una A a la cadena); si por casualidad escoge una A normal, la cadena continúa, pero en el caso de una ddA, la cadena termina ahí. (Véase el diagrama 11 del cuadernillo de imágenes.)

¿Adónde nos conduce esto? Al final de este experimento tenemos un montón de cadenas de varias longitudes copiadas del ADN modelo. ¿Qué tienen en común todas ellas? Pues que todas acaban en una ddA.

Ahora imaginemos que se lleva a cabo el mismo proceso para cada una de las otras tres bases: en el caso de T, por ejemplo, usamos una mezcla de A, T, G y C, más ddT; las moléculas resultantes serán bien CCGGAddT o bien CCGGATCAddT.

Después de haber efectuado la reacción de las cuatro maneras —una vez con ddA, otra con ddT, otra con ddG y otra con ddC— tenemos cuatro grupos de cadenas de ADN: uno consta de cadenas que terminan en ddA, otro de cadenas que terminan en ddT, y así sucesivamente.

¿Cómo podríamos separar estas minicadenas según sus respectivas longitudes, ligeramente distintas, de forma que podamos deducir la secuencia? En primer lugar, podríamos realizar la separación disponiendo todos los fragmentos de ADN en una placa llena de un gel especial y colocar la placa de gel en un campo eléctrico. Con el impulso del campo eléctrico, las moléculas de ADN se ven obligadas a emigrar a través del gel; la velocidad a la que viajará una minicadena en particular está en función de su tamaño: las cadenas cortas viajan más deprisa que las largas. En un intervalo de tiempo determinado, el fragmento más pequeño, en nuestro caso una simple ddC, viajará más lejos que ningún otro; el siguiente más pequeño, CddC recorrerá una distancia ligeramente inferior; y el siguiente, CCddG, una aún ligeramente más corta. La estratagema de Sanger debería estar clara ahora: registrando las posiciones relativas de todas estas minicadenas después de una carrera cronometrada a través del gel, podemos deducir la secuencia de nuestro segmento de ADN: primero es una C, luego otra C, después una G, y así sucesivamente.

En 1980, Sanger compartió el Premio Nobel de Química con Gilbert y con Paul Berg, al que distinguieron por su contribución al desarrollo de las técnicas del ADN recombinante (inexplicablemente, ni Stanley Cohen ni Herb Boyer tuvieron tal honor).

Para Sanger, este fue su segundo Nobel(12). Había recibido el Premio de Química en 1958 por inventar el método de secuenciación de las proteínas —es decir, el método mediante el cual se determina la secuencia de aminoácidos— y aplicarlo a la insulina humana. Pero no hay absolutamente ninguna relación entre este método para secuenciar proteínas y el que concibió para secuenciar el ADN; uno no dio origen al otro, ni desde el punto de vista técnico ni desde el inventivo. Ideó ambos de la nada, y tal vez se le debería considerar el genio técnico más importante de la historia precoz de la biología molecular.

Sanger, que falleció en 2013, no se ajustaba a lo que podría esperarse de alguien que ha recibido dos Nobel. Nacido en el seno de una familia cuáquera, se

hizo socialista y fue objetor de conciencia durante la Segunda Guerra Mundial. Lo más increíble es que no hizo alarde de sus logros, y prefería guardar las pruebas de las distinciones del Nobel: «Te dan una bonita medalla de oro, que está en el banco. Y te dan un diploma, que está en la buhardilla»[\[12\]](#). Incluso rechazó un título de caballero: «Un título de caballero te convierte en alguien diferente ¿no? Y yo no quiero ser diferente». Después de jubilarse, Sanger disfrutaba cuidando su jardín a las afueras de Cambridge, aunque de vez en cuando seguía haciendo alguna modesta y grata aparición por el Centro Sanger (ahora el Instituto Wellcome Trust Sanger), las instalaciones para la secuenciación del genoma inauguradas en 1993 en las proximidades de Cambridge.

La secuenciación se confirmaría como uno de los descubrimientos más extraordinarios de la década de 1970. Sabíamos ya que los genes eran cadenas lineales de A, T, G y C, y que estas bases se traducían de tres en tres, conforme al código genético, para crear las cadenas lineales de aminoácidos que llamamos proteínas. Pero las notables investigaciones de Richard Roberts, Phil Sharp y otros revelaron que, en muchos organismos, los genes codificadores tienen intercalados trozos inútiles de ADN. Sería como si este libro contuviera párrafos extraños, aparentemente repartidos al azar, sobre béisbol o la historia del Imperio romano. Únicamente se resuelve el embrollo una vez que se ha transcrito el ARN mensajero, lo que se consigue mediante un proceso de «corrección» que elimina las partes inútiles. Wally Gilbert llamó «intrones» a las secuencias intrusas y «exones» a las que realmente son responsables de codificar las proteínas (es decir, la parte funcional del gen). Resulta que los intrones son principalmente una característica de los organismos complejos; no aparecen en bacterias. (Véase el diagrama 12 del cuadernillo de imágenes.)

Algunos genes tienen una gran abundancia de intrones. Por ejemplo, en la especie humana, el gen del factor VII de la coagulación sanguínea (que puede sufrir una mutación en las personas con hemofilia) tiene veinticinco intrones. El factor VII es una proteína grande compuesta de unos dos mil aminoácidos, pero los exones que la codifican constituyen solo un 4 por ciento de la longitud total del gen. El 96 por ciento restante está compuesto de intrones.

¿Por qué existen los intrones? Es obvio que su presencia complica enormemente los procesos celulares, puesto que siempre tienen que ser suprimidos para formar el ARN mensajero. Este proceso de corrección parece ser una cuestión delicada, especialmente cuando se considera que un simple error al escindir un intrón del ARN mensajero destinado a, digamos, el factor VII de la

coagulación acarrearía probablemente una mutación de cambio de pauta que haría que la proteína resultante no sirviera para nada. Una teoría sostiene que estos intrusos moleculares son una herencia evolutiva, meros vestigios de los primeros tiempos de vida en la tierra. La cuestión de cómo aparecieron los intrones y de qué utilidad pueden tener en el grandioso código de la vida, si es que tienen alguna, sigue siendo objeto de debate.

Una vez que conocimos la naturaleza general de los genes en eucariotas (organismos cuyas células contienen un compartimento, el núcleo, especializado en almacenar el material genético; los procariotas, como las bacterias, carecen de núcleo) se inició una fiebre del oro científica. Equipos de afanosos científicos equipados con la última tecnología compitieron para ser los primeros en aislar (clonar) y caracterizar los genes clave. Entre los primeros tesoros que se encontraron había genes cuyas mutaciones daban origen a cánceres en mamíferos. Una vez que los científicos hubieron completado la secuenciación del ADN de diversos virus tumorales bien estudiados, entre ellos el SV40, pudieron entonces determinar con precisión los genes que causaban cáncer. Estos genes podían transformar células normales en células con propiedades de carácter canceroso como, por ejemplo, una propensión al tipo de crecimiento incontrolado y una división celular que produce tumores. No pasó mucho tiempo hasta que los biólogos moleculares comenzaron a aislar genes de células cancerosas humanas, lo que finalmente vino a confirmar que el cáncer humano aparece debido a cambios a nivel del ADN y no a simples accidentes no genéticos del crecimiento como se había supuesto. Descubrimos genes que aceleran o promueven el desarrollo del cáncer y encontramos genes que disminuyen su velocidad o la inhiben. Al igual que los coches, parece ser que una célula necesita un acelerador o un freno para funcionar correctamente.

La caza del tesoro de los genes se apoderó de la biología molecular. En 1981, el Laboratorio de Cold Spring Harbor inició un curso avanzado de verano que enseñaba técnicas de clonación génica. *Clonación molecular*, el manual de laboratorio que se elaboró con los contenidos de este curso, vendió más de ochenta mil ejemplares a lo largo de los tres años siguientes. La primera fase de la revolución del ADN (1953-1972) —el primer periodo de entusiasmo originado por el descubrimiento de la doble hélice y que condujo al código genético— supuso al final la participación de unos tres mil científicos. Pero la segunda fase, inaugurada por el ADN recombinante y las técnicas de secuenciación del ADN, contemplaría cómo esas filas se multiplicaban por cien en poco más de una década.

Parte de esta expansión reflejaba el nacimiento de una flamante industria: la biotecnología. Después de 1975, el ADN ya no interesaba solamente a los especialistas que trataban de comprender los fundamentos moleculares de la vida. La molécula traspasó los claustros académicos, habitados por científicos de bata blanca, adentrándose en un mundo muy distinto, poblado en su mayor parte de hombres vestidos con corbata de seda y trajes sobrios. El nombre que había dado Francis Crick a su casa de Cambridge, la Hélice de Oro, cobraba ahora un significado totalmente nuevo.

Herb Boyer sabía cómo sacar provecho de las reuniones. Hemos visto cómo, en 1972, su charla con Stanley Cohen en una cafetería de Waikiki condujo a los experimentos que hicieron del ADN recombinante una realidad. En 1976, el rayo cayó por segunda vez: en esta ocasión el escenario era San Francisco; la reunión, con un ejecutivo de una empresa gestora de capital riesgo llamado Bob Swanson; y el resultado, una industria completamente nueva que vendría a llamarse biotecnología.

Cuando tomó la iniciativa y se puso en contacto con Boyer, Swanson tenía solo veintinueve años y ya se estaba haciendo un nombre en el mundo de las altas finanzas. Andaba por entonces buscando una oportunidad para un nuevo negocio y, debido a su formación en ciencias, olfateó uno en la tecnología recién inventada del ADN recombinante. El problema era que todo el mundo con quien Swanson hablaba le decía que se estaba precipitando. Incluso Stanley Cohen insinuó que las aplicaciones comerciales tardarían en llegar al menos varios años. En cuanto al propio Boyer, le desagradaban las distracciones —sobre todo cuando intervenían hombres trajeados que siempre parecen fuera de lugar en el universo de pantalones vaqueros y camiseta de la ciencia académica—. No obstante, Swanson consiguió engatusarle para que le dedicara diez minutos de su tiempo un viernes por la tarde.

Diez minutos se convirtieron en varias horas, y después de algunas cervezas la reunión se trasladó al cercano bar Churchill, donde Swanson descubrió que había logrado despertar un empresario latente. En el anuario de 1954 del Instituto Derry Borough el delegado de clase Boyer había declarado por primera vez su ambición de «convertirse en un próspero hombre de negocios»[\[1\]](#).

La propuesta era de una sencillez extraordinaria: encontrar una forma de utilizar la tecnología Boyer-Cohen para producir proteínas que se pudieran comercializar. El gen de una proteína «útil» —digamos, una proteína con valor terapéutico como la insulina humana— podía insertarse en una bacteria que, a su vez, empezaría a fabricar la proteína. Luego solo sería cuestión de aumentar la producción —pasar de las placas de Petri del laboratorio a enormes tanques de

tamaño industrial— y de recoger la proteína a medida que se fuera produciendo. Sencillo en principio, pero no tan sencillo en la práctica. A pesar de todo, Boyer y Swanson eran optimistas: cada uno aportó quinientos dólares para formar una sociedad dedicada a explotar la nueva tecnología. En abril de 1976 crearon la primera compañía de biotecnología del mundo. Boyer rechazó amablemente la sugerencia de Swanson de poner a la firma el nombre de «Her-Bob», una combinación de sus nombres, proponiendo en su lugar «Genentech», abreviatura de «genetic engineering technology» (tecnología de ingeniería genética).

Evidentemente, la insulina constituyó un primer objetivo comercial para Genentech. Los diabéticos requieren inyecciones regulares de esta proteína, ya que de forma natural sus cuerpos producen o bien muy poca (diabetes del Tipo 2) o bien nada en absoluto (Tipo 1). Antes de que en 1921 se descubriera la función de la insulina en la regulación de los niveles de azúcar en sangre, la diabetes Tipo 1 era mortal. Desde entonces, la producción de insulina para uso de los diabéticos se ha convertido en una industria muy floreciente. Puesto que los niveles de azúcar en sangre están regulados casi de la misma manera en todos los mamíferos, es posible utilizar insulina de animales domésticos, principalmente de cerdos y vacas. Las insulinas porcina y bovina difieren ligeramente de la versión humana: la insulina porcina en un aminoácido de la cadena proteica de cincuenta y un aminoácidos, y la insulina bovina en tres. Estas diferencias pueden causar de vez en cuando reacciones adversas en los pacientes, de manera que, en ocasiones, los diabéticos contraen alergias a la proteína ajena. La forma biotecnológica de solucionar estos problemas de alergia sería suministrar a los diabéticos la auténtica insulina, la humana.

MARCH 1981

TIME

Shaping Life in the Lab

The Boom
In Genetic
Engineering

Genentech's
Herbert Boyer

Prince Charles
Picks a
Bride



La revista *Time* señala el nacimiento de la industria de la biotecnología (y espera con ansiedad una boda real).

Con una población estimada de ocho millones de diabéticos en Estados Unidos, la insulina ofrecía una mina de oro biotecnológica. Sin embargo, Boyer y Swanson no eran los únicos conscientes de su potencial. Un grupo de colegas de Boyer de la Universidad de California en San Francisco (UCSF), así como Wally Gilbert en Harvard, también se dieron cuenta de que la clonación de la insulina humana resultaría valiosa desde un punto de vista tanto científico como comercial. En mayo de 1978, los intereses en juego aumentaron cuando Gilbert y otros colegas de Estados Unidos y Europa crearon su propia compañía, Biogen. El contraste entre los orígenes de Biogen y Genentech muestra lo rápido que avanzaban las cosas: Genentech fue concebida por un hombre de veintisiete años que conocía la eficacia del teléfono; Biogen fue constituida por un consorcio de empresarios habituados a financiar operaciones arriesgadas pero rentables, que fueron a la caza de científicos de primer orden. Genentech nació en un bar de San Francisco, Biogen en un elegante hotel europeo. Sin embargo, ambas compañías compartían la misma visión, y la insulina formaba parte de ella. La carrera había comenzado.

Inducir a una bacteria a producir una proteína humana tiene sus dificultades. Un inconveniente importante reside en la presencia de intrones, esos segmentos de ADN sin función codificadora que se encuentran en los genes humanos. Como las bacterias no tienen intrones, no poseen tampoco medios para ocuparse de ellos. Mientras que la célula humana «corrige» cuidadosamente el ARN mensajero a fin de eliminar estos segmentos inútiles, las bacterias, carentes de semejante habilidad, no son capaces de producir una proteína a partir de un gen humano. Y de este modo, aunque las *E. coli* iban a ser utilizadas para producir proteínas humanas a partir de genes humanos, antes habría que vencer el obstáculo de los intrones.

Las nuevas empresas rivales abordaron el problema de distintas maneras. La estrategia de Genentech fue sintetizar químicamente las porciones del gen libres de intrones, con objeto de insertarlas después en un plásmido. En realidad, lo que harían sería clonar una copia artificial del gen original. En la actualidad, apenas se utiliza este método tan engorroso, pero en la época de Genentech fue una estrategia inteligente. La reunión sobre el riesgo biológico se había llevado a cabo poco tiempo antes, y la clonación genética, sobre todo cuando afectaba a genes humanos, seguía contemplándose con gran suspicacia y siendo objeto de una dura regulación. Sin embargo, mediante el uso de una copia artificial del gen

en lugar de uno extraído de un ser humano, Genentech había encontrado una vía de escape. La compañía podía seguir tratando de obtener la insulina sin los impedimentos de las nuevas normas.

Los rivales de Genentech siguieron un planteamiento alternativo —el que se utiliza generalmente hoy en día—; pero, como trabajaban con ADN extraído de células humanas auténticas, pronto iban a tropezarse con los obstáculos de una regulación de pesadilla. Su método empleaba uno de los descubrimientos más sorprendentes de la biología molecular hasta la fecha: que el dogma principal que rige el flujo de información genética —el principio de que el ADN engendra ARN, que a su vez engendra proteínas— podía violarse en ocasiones. En la década de 1950, los científicos habían descubierto un grupo de virus llamados retrovirus que contienen ARN pero carecen de ADN. El VIH, el virus causante del sida, forma parte de este grupo. Investigaciones posteriores mostraron, no obstante, que estos virus podían convertir su ARN en ADN después de insertarlo en una célula huésped. Así pues, estos virus desafían dicho dogma con su trayectoria opuesta $\text{ARN} \rightarrow \text{ADN}$. La destreza decisiva la ejerce una enzima, la transcriptasa inversa, que convierte el ARN en ADN. Su descubrimiento en 1970 recompensó a Howard Temin y David Baltimore con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1975.

La transcriptasa inversa sugirió a Biogen y a otros una forma elegante de crear su propio gen de la insulina humana libre de intrones para su inserción en bacterias. El primer paso era aislar el ARN mensajero producido por el gen de la insulina. Debido al proceso de corrección, el ARN mensajero carece de los intrones del ADN a partir del cual se copia. El propio ARN no es especialmente útil porque, a diferencia del ADN, es una molécula delicada expuesta a degradarse rápidamente; además, el método Cohen-Boyer requiere insertar ADN —no ARN— en las células bacterianas. Por lo tanto, el objetivo era producir ADN a partir de la molécula de ARN mensajero corregido utilizando transcriptasa inversa. El resultado sería un fragmento de ADN sin los intrones, pero con toda la información necesaria para que la bacteria produjera la proteína humana insulina: un gen de insulina limpio. (Véase el diagrama 13 del cuadernillo de imágenes.)

Al final, Genentech ganaría la carrera, pero por escaso margen. Utilizando el método de la transcriptasa inversa, el equipo de Gilbert había logrado clonar el gen de la insulina de rata e inducir a una bacteria a que produjera la proteína murina. Todo lo que restaba era repetir el proceso con el gen humano. Sin embargo, aquí es donde la regulación infligió a Biogen su derrota decisiva. Para clonar el ADN humano, el equipo de Gilbert tenía que encontrar una instalación de contención P4 —la que posee el más alto nivel de aislamiento, la clase de

instalación que se exige para trabajar con bestias tan desagradables como el virus de ébola—. Consiguieron convencer a las autoridades militares británicas para que les permitieran la entrada en Porton Down, un laboratorio biológico del ejército en el sur de Inglaterra.



Un laboratorio P4, la instalación ultrasegura que se requiere para la investigación biomédica sobre virus letales como el ébola o para desarrollar armas biológicas. A finales de la década de 1970, a los científicos que utilizaban métodos de ingeniería genética para sus investigaciones sobre ADN también se les exigía que utilizaran un laboratorio P4.

En su libro sobre la carrera hacia la clonación de la insulina, Stephen Hall recoge las afrentas casi surrealistas que padecieron Gilbert y sus colegas.

El simple hecho de *entrar* en el laboratorio P4 fue una experiencia penosa. Después de quitarse toda la ropa, cada investigador se ponía unos calzoncillos blancos tipo boxer distribuidos por el gobierno, botas de goma negras, unas vestimentas azules semejantes a pijamas, una bata como de hospital color canela abierta por detrás, dos pares de guantes y un sombrero de plástico azul que parecía un gorro de ducha. Todo pasaba después por un lavado rápido con formaldehído. Todo: todas las prendas, todos los frascos, todos los utensilios de cristal, todos los aparatos. Todas las recetas científicas, escritas en papel, también tenían que pasar por el lavado; así que los investigadores metían las hojas de las instrucciones, una a una, en bolsas con cierre hermético, con la esperanza de que no entraran gotas de formaldehído en ellas y convirtieran el papel en un revoltijo marrón y arrugado semejante a un pergamino. Cualquier documento expuesto al aire del laboratorio debía ser destruido al final, de modo que el grupo de Harvard ni siquiera podía llevar a su laboratorio cuadernos para hacer anotaciones. Después de pasar los pies por una jofaina de formaldehído, los trabajadores descendían un corto tramo de escalera hasta el laboratorio P4 propiamente dicho. Siempre que alguien salía del laboratorio tenían que repetirse los mismos procedimientos higiénicos fastidiosos, incluida una ducha.

Todo esto por el simple privilegio de clonar un fragmento de ADN. En estos tiempos nuestros, menos paranoicos y con más información, los estudiantes de licenciatura que cursan introducción a la biología molecular realizan el mismo método en laboratorios rudimentarios. Todo el episodio constituyó un fracaso para Gilbert y su equipo, ya que no lograron clonar el gen de la insulina. Era de esperar que echaran la culpa a su pesadilla P4.

El grupo de Genentech no se enfrentó a semejantes obstáculos reguladores; pero, a pesar de todo, sus dificultades técnicas para inducir a la *E. coli* a producir insulina a partir del gen que se había sintetizado químicamente fueron considerables. En opinión de Swanson, el empresario, los problemas no eran meramente científicos. Desde 1923, el mercado estadounidense de la insulina había estado dominado por un solo productor, Eli Lilly, que para finales de la década de 1970 era una compañía con una facturación de tres mil millones de dólares y una participación en el mercado de la insulina del 85 por ciento. Swanson sabía que Genentech no estaba en situación de competir con el coloso, ni siquiera con una insulina humana producida mediante ingeniería genética, un producto manifiestamente superior a la versión pecuaria de Lilly. Decidió pactar e hizo una propuesta a Lilly, ofreciéndole una licencia exclusiva para comercializar la insulina de Genentech. Y de este modo, mientras sus socios

científicos se afanaban en el laboratorio, Swanson desplegaba una actividad febril en la sala de juntas. Estaba seguro de que Lilly accedería; ni siquiera un gigante semejante podía permitirse desaprovechar lo que representaba la tecnología del ADN recombinante, a saber, el futuro mismo de la producción farmacéutica.

Pero Swanson no era el único que tenía una propuesta, y la realidad era que Lilly estaba financiando uno de los productos de la competencia. Incluso un representante de Lilly había sido enviado a Estrasburgo, Francia, para supervisar un intento prometedor de clonar el gen de la insulina usando métodos similares a los de Gilbert. Sin embargo, cuando se tuvieron noticias de que Genentech lo había conseguido primero, la atención de Lilly se desvió inmediatamente hacia California. Genentech y Lilly firmaron un acuerdo el 25 de agosto de 1978, un día después de la confirmación final del experimento. La industria biotecnológica ya no era simplemente un sueño. Genentech ofrecería acciones al público en octubre de 1980: en el plazo de unos minutos, el precio de sus acciones subió de los treinta y cinco dólares iniciales a ochenta y ocho —en aquel momento, la mayor revalorización de la historia de Wall Street—. De repente, Boyer y Swanson se encontraron con una fortuna de unos sesenta y seis millones de dólares cada uno, los Mark Zuckerberg y Peter Thiel de otra época.

En la biología académica tradicional lo único que importaba era la prioridad: quién hacía el descubrimiento primero. La recompensa era la gloria, no el dinero contante y sonante. Había excepciones —el Premio Nobel, por ejemplo, iba acompañado de una sustanciosa retribución económica—, pero en general nos dedicábamos a la biología porque nos encantaba. Desde luego, nuestros magros sueldos académicos no ofrecían muchos alicientes que digamos.

La llegada de la biotecnología lo cambió todo. La década de 1980 contemplaría ciertos cambios en la relación entre la ciencia y el comercio inimaginables una década atrás. La biología se había convertido en un negocio que movía mucho dinero, y el dinero vino acompañado de una actitud mental completamente nueva y de nuevas complicaciones.

En primer lugar, los fundadores de las compañías biotecnológicas eran por lo común profesores universitarios, y era de esperar que la investigación que servía de base a las perspectivas comerciales de sus compañías se originara en sus laboratorios universitarios. En su laboratorio de la Universidad de Zúrich, por ejemplo, Charles Weissmann, uno de los fundadores de Biogen, había clonado el interferón humano que, al servir de tratamiento para la esclerosis múltiple, se ha convertido desde entonces en la mayor fuente de ingresos de la compañía, en 2013 generó unos tres mil millones de dólares en ventas. Y la Universidad de Harvard albergó el intento de Wally Gilbert, a la larga infructuoso, de añadir la

insulina recombinante a la lista de productos de Biogen. Era previsible que pronto surgieran algunas preguntas: ¿debería permitirse que los profesores se enriquecieran en razón del trabajo que hacían en sus instalaciones universitarias? ¿Crearía la comercialización de la ciencia académica conflictos de intereses irreconciliables? Y la perspectiva de una nueva era de la biología molecular a escala industrial avivó las ascuas aún candentes del debate sobre seguridad: con tanto dinero en juego, ¿hasta qué punto forzarían los capitostes de la nueva industria la seguridad operativa de sus empresas tecnológicas?

La respuesta inicial de Harvard fue crear su propia compañía biotecnológica. Con una gran cantidad de capital riesgo y el caudal intelectual de dos de los biólogos moleculares más eminentes de la universidad, Mark Ptashne y Tom Maniatis, el proyecto empresarial parecía cosa segura: un jugador muy importante estaba a punto de entrar en la partida biotecnológica. Sin embargo, en el otoño de 1980, el proyecto se vino abajo. Cuando la medida se sometió a votación, el cuerpo docente se negó a permitir que la impoluta Harvard metiera sus inocentes pies académicos en las aguas cenagosas del comercio. Preocupaba el hecho de que la empresa pudiera crear conflictos de interés dentro del Departamento de Biología: con un centro que obtenía beneficios *in situ* ¿se seguiría contratando al personal docente atendiendo estrictamente a sus méritos académicos o se empezaría a considerar ahora su potencial para contribuir a la empresa? Al final, Harvard se vio obligada a retirarse renunciando a su 20 por ciento de participación en la compañía. Dieciséis años después, el coste de esa exigencia se puso de manifiesto cuando la empresa se vendió al gigante farmacéutico Wyeth por mil doscientos cincuenta millones de dólares.

La decisión de Ptashne y Maniatis de presionar a pesar de todo precipitó una nueva serie de obstáculos. La moratoria del alcalde Vellucci a la investigación del ADN recombinante en Cambridge era cosa del pasado, pero el sentimiento anti-ADN persistía. Ptashne y Maniatis denominaron a su compañía Genetics Institute (Instituto de Genética), evitando cuidadosamente un nombre llamativo de alta tecnología como Genentech o Biogen, con la esperanza de evocar la época menos amenazadora de la biología, cuando se investigaba con moscas de la fruta, más que el nuevo e intrépido mundo del ADN. Con el mismo ánimo, la nueva compañía decidió abrir sus oficinas no en Cambridge, sino en la vecina ciudad de Somerville. Una audiencia turbulenta celebrada en el ayuntamiento demostró que el efecto Vellucci se extendía más allá de los límites de la ciudad de Cambridge: a Genetics Institute le fue denegado el permiso de funcionamiento. Afortunadamente, la ciudad de Boston, justo al otro lado del río Charles, frente a Cambridge, resultó más receptiva, y la nueva empresa abrió sus puertas en un edificio hospitalario vacío del distrito de Mission Hill. Como se

hacía cada vez más patente que los métodos recombinantes no representaban un riesgo ni para la salud ni para el medio ambiente, la antorcha Vellucci del fanatismo antibiotecnológico no podía perdurar. Al cabo de pocos años, Genetics Institute se trasladó al norte de Cambridge a poca distancia de la universidad paterna que lo había abandonado al nacer.



Durante los últimos treinta años, la suspicacia y la mojigatería que concurrieron en los primeros tiempos de la relación entre la biología molecular académica y la comercial han evolucionado de forma casi irreconocible hacia algo que se aproxima a una simbiosis productiva. Por su parte, las universidades alientan ahora activamente a sus cuerpos docentes a cultivar intereses comerciales. Han aprendido del error que Harvard cometió con Genetics Institute y han ideado formas de aprovechar las aplicaciones lucrativas de la tecnología creada en el campus universitario. Nuevos códigos de procedimiento se proponen evitar conflictos de interés debidos a los profesores que están situados en ambos mundos. En los primeros tiempos de la biotecnología, se acusaba con demasiada frecuencia a los científicos académicos de «venderse» cuando se asociaban con una compañía. Ahora la participación en la biotecnología comercial es parte normal de la carrera de un pez gordo del ADN. Hay dinero a mano y también recompensas intelectuales porque, por buenas razones comerciales, la biotecnología está invariablemente a la vanguardia científica.

Stanley Cohen resultó ser un precursor no solo en tecnología, sino también en la evolución desde una actitud puramente académica a una adaptada a los tiempos de la biología del gran capital. Desde el primer momento supo que el ADN recombinante tenía potencial para aplicaciones comerciales, pero nunca se le había ocurrido que hubiera que patentar el método de clonación Cohen-Boyer. Cuando Niels Reimers, de la oficina de licencias para tecnología de Stanford, leyó en la portada del New York Times el gran triunfo del equipo local, sugirió

la posibilidad de solicitar una patente. Al principio, Cohen estaba indeciso; sostenía que el gran descubrimiento en cuestión estaba subordinado a resultados de investigaciones anteriores que se habían compartido libremente, de modo que no le parecía adecuado patentar lo que simplemente era la última labor experimental. Pero todos los inventos se construyen sobre otros que les han precedido (la locomotora de vapor solo pudo llegar después de la máquina de vapor); y, en justicia, las patentes pertenecen a los innovadores que amplían los logros del pasado de un modo decisivo e influyente. En 1980, seis años después de que Stanford presentara la solicitud por primera vez, le fue concedida la patente al método Cohen-Boyer.

En principio, el solo hecho de patentar métodos podía frenar la innovación al restringir la aplicación de importantes tecnologías; pero Stanford manejó el asunto con sensatez y no hubo tales consecuencias negativas. Cohen y Boyer (y sus instituciones) fueron recompensados por su significativa contribución desde el punto de vista comercial, pero no a costa del progreso académico. En primer lugar, la patente aseguraba que solo se cobraría a las entidades comerciales por utilizar la tecnología; los investigadores académicos podrían utilizarla gratuitamente. En segundo lugar, Stanford resistió la tentación de imponer unos derechos de licencia demasiado elevados, lo que hubiera impedido que todas las compañías e instituciones, salvo las más pudientes, utilizaran el ADN recombinante. Por unos relativamente modestos diez mil dólares al año y un 3 por ciento máximo de derechos de patente sobre la venta de los productos basados en la tecnología, el método Cohen-Boyer estaba a disposición de todo aquel que quisiera utilizarlo. Esta estrategia, buena para la ciencia, resultó ser también buena para el negocio: la patente ha aportado unos doscientos cincuenta millones de dólares a las arcas de la UCSF y Stanford. Y tanto Boyer como Cohen donaron generosamente a sus universidades una parte de sus ganancias.

Solo era cuestión de tiempo que los organismos modificados genéticamente por medios tecnológicos se patentaran. El caso que sentó precedente tuvo en realidad origen en 1972; se trataba de una bacteria que se había modificado usando métodos genéticos tradicionales y no ADN recombinante. No obstante, para las empresas biotecnológicas las consecuencias estaban claras: si las bacterias modificadas con técnicas convencionales eran susceptibles de ser patentadas, entonces las que se modificaran mediante los nuevos métodos recombinantes también lo serían.

En 1972, Ananda Chakrabarty, investigador científico de General Electric, solicitó una patente sobre una cepa de bacterias *Pseudomonas* que había creado y que degradaban las manchas de petróleo de una tacada. Antes de esto, la forma más eficaz de descomponer un vertido de petróleo era utilizar un cierto número

de bacterias diferentes, cada una de las cuales degradaba un componente distinto del petróleo. Mediante una combinación de diferentes plásmidos, cada uno de los cuales codificaba una ruta de descomposición distinta, consiguió crear una cepa de *Pseudomonas* superdegradante. La primera solicitud de patente de Chakrabarty fue rechazada; pero después de dirigir sus pasos durante ocho años a través del sistema legal, finalmente le fue concedida en 1980, cuando el Tribunal Supremo falló cinco a cuatro a su favor, concluyendo que «un microorganismo vivo creado por el hombre puede ser objeto de una patente» si, como ocurría en este caso, «es el resultado de la inventiva y la investigación humanas»[2].

A pesar de que el caso Chakrabarty dejó las cosas claras, resultó inevitable que los primeros encuentros entre la biotecnología y la ley se resolvieran en un marco de confusión. Los intereses en juego eran elevados y —como veremos en el caso del análisis de huellas de ADN en el capítulo 10— los abogados, tribunales y científicos hablan idiomas distintos con demasiada frecuencia. Para 1983, tanto Genentech como Genetics Institute habían clonado con éxito el gen del activador plasminógeno tisular (TPA, *tissue plasminogen activator*), un arma importante contra los coágulos de sangre que causan embolias e infartos de miocardio. Sin embargo, Genetics Institute no solicitó una patente al juzgar que la ciencia en la que se basaba la clonación del TPA era «obvia» —dicho de otro modo, consideraba que la patente no era necesaria—. Genentech, no obstante, solicitó y obtuvo una patente cuyos derechos de propiedad había, por definición, infringido Genetics Institute.

El caso llegó primero a la corte de Inglaterra. El magistrado que presidía el juicio, el juez Whitford, se sentó tras una gran pila de libros durante la mayor parte del juicio dando la apariencia de estar durmiendo. La cuestión básica era si debían concederse todos los derechos sucesivos sobre la producción y uso de la proteína al primer grupo que clonara un gen. En su sentencia favorable a Genetics Institute y sus patrocinadores, entre ellos la compañía farmacéutica Wellcome, el juez Whitford concluyó que Genentech podría justificar una reclamación restringida por el método específico usado para clonar el TPA, pero no podría justificar una reclamación plena por la producción de la proteína. Genentech apeló. Cuando en Inglaterra se apelan semejantes casos técnicos y esotéricos, tres jueces especialistas participan en el juicio dirigidos por un experto independiente, en este caso Sydney Brenner. Los jueces rechazaron la apelación de Genentech, conviniendo con Genetics Institute en que el «descubrimiento» era verdaderamente obvio y, por consiguiente, la patente de Genentech no era válida.

En Estados Unidos, tales casos se discuten ante un jurado. Los abogados de

Genentech se aseguraron de que ningún miembro del jurado tuviese una educación universitaria, de modo que lo que podría ser evidente para un científico o un experto legal con una formación en ciencias no lo fuera para sus miembros. El jurado falló en contra de Genetics Institute, considerando válida la patente de Genentech. Tal vez no fue este un episodio glorioso de la justicia estadounidense, pero no obstante el caso sentó un precedente: a partir de entonces, la gente solicitaba las patentes de sus productos con independencia de que la ciencia fuera «obvia» o no. En futuras disputas, lo único importante sería el primero en clonar el gen.

Yo diría que las buenas patentes logran un equilibrio razonable: reconocen y recompensan el trabajo innovador y lo protegen contra el robo, pero también ponen a disposición de los demás la nueva tecnología con objeto de sacarle el mayor partido posible. Desgraciadamente, no todos los casos de una nueva e importante metodología relacionada con el ADN han seguido el ejemplo de sensatez de Stanford. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), por ejemplo, es una técnica de incalculable valor para amplificar cantidades pequeñas de ADN. Inventada en 1983 en la Cetus Corporation, la PCR —de la que oiremos hablar más en el capítulo 7 en relación con el Proyecto Genoma Humano— se convirtió rápidamente en uno de los instrumentos de trabajo de la biología molecular académica. Sin embargo, sus aplicaciones comerciales han sido mucho más limitadas. Después de conceder una licencia comercial a Kodak, Cetus Corporation vendió la PCR por trescientos millones de dólares al gigante suizo Hoffmann-LaRoche, fabricante de productos químicos, farmacéuticos y de diagnóstico médico. A su vez, Hoffmann-LaRoche decidió que, mejor que conceder más licencias, la forma de maximizar la recuperación de su inversión era establecer un monopolio sobre las pruebas de diagnóstico basadas en la PCR. Como parte de esta estrategia, acapararon el comercio de las pruebas del sida. Y solo al acercarse la fecha de caducidad de la patente la firma concedió algunas licencias para utilizar la tecnología; en general, las que se concedieron habían ido a parar a otras compañías importantes de diagnóstico que podían permitirse las enormes tarifas. Para crear un flujo de ingresos subsidiarios procedente de la misma patente, Hoffmann-LaRoche ha impuesto también unos costes altísimos a los fabricantes de los aparatos que llevan a cabo la PCR. Y de este modo, para comercializar un simple artilugio de uso escolar, el Centro de Estudios del ADN Dolan de Cold Spring Harbor debe pagar a la compañía unos derechos del 15 por ciento.

La actuación agresiva de los abogados para patentar no solo los nuevos inventos sino también las ideas generales que los sustentan, ha tenido un efecto aún más pernicioso sobre la posibilidad de utilizar las nuevas tecnologías con

fines productivos. Un ejemplo de ello es la patente sobre un ratón genéticamente modificado creado por Phil Leder en Harvard. En el curso de sus investigaciones sobre el cáncer, el grupo de Leder produjo una clase de ratón que era particularmente propenso a desarrollar cáncer de mama. Lo hicieron utilizando técnicas establecidas para insertar un gen de cáncer de ratón obtenido mediante ingeniería genética en un óvulo fecundado. Ya que es posible que los factores que inducen el cáncer en los ratones sean similares a los que entran en juego en los humanos, se tenía la esperanza de que este «oncorratón» nos ayudara a comprender el cáncer humano. Pero en lugar de solicitar una patente restringida al ratón específico que había producido el equipo de Leder, los abogados de Harvard trataron de obtener una que abarcara todos los animales transgénicos propensos al cáncer —ni siquiera se detuvieron en los ratones—. Esta patente paraguas se concedió en 1988 y así nació el pequeño roedor canceroso denominado el Ratón de Harvard. De hecho, como fue DuPont la firma que aseguró el trabajo del laboratorio de Leder, los derechos comerciales no eran propiedad de la universidad sino del gigante químico. Habría sido más apropiado llamar Ratón DuPont al Ratón Harvard. Pero sea cual sea su nombre, el impacto de la patente en la investigación del cáncer ha sido profundo y contraproducente.

Los derechos exigidos por DuPont disuadieron a compañías que estaban interesadas en crear nuevos tipos de ratones propensos al cáncer, y las que querían utilizar las razas de ratones cancerosos ya existentes para investigar con fármacos experimentales vieron, asimismo, reducidos sus programas. DuPont empezó a exigir que las instituciones académicas revelaran qué experimentos se estaban realizando utilizando los oncorratones patentados de la compañía. Esto suponía una intrusión inadmisible y sin precedentes de la gran empresa en los laboratorios universitarios. La UCSF, el Instituto Whitehead del MIT y el Laboratorio de Cold Spring Harbor, entre otras instituciones de investigación, rehusaron colaborar.



Cuando las patentes afectan a tecnologías que son fundamentales para llevar a cabo las manipulaciones biológicas necesarias, sus titulares pueden secuestrar literalmente un área de investigación entera a cambio de un rescate económico. Y si bien cada solicitud de patente debe considerarse con arreglo a sus méritos particulares, existen no obstante algunas reglas generales que hay que observar. Las patentes sobre métodos claramente decisivos para el progreso científico siguen el precedente sentado por el caso Cohen-Boyer: la tecnología debe ponerse a disposición general (no debe estar controlada por una única licencia) y debe tener un precio razonable. En modo alguno estas limitaciones van contra la ética de la libre empresa. Si un nuevo método es un auténtico adelanto, entonces se utilizará ampliamente, e incluso unos derechos modestos se convertirán en unos ingresos sustanciales. Sin embargo, las patentes sobre los productos — fármacos, organismos transgénicos— deberían limitarse al producto específico que se ha creado, no a la gama entera de productos adicionales que el nuevo podría sugerir.

El triunfo de la insulina de Genentech dio a conocer la biotecnología. Hoy, la ingeniería genética realizada con la tecnología del ADN recombinante es algo rutinario, y una parte esencial, en la industria dedicada al descubrimiento de fármacos. Estos procedimientos permiten la producción de grandes cantidades de proteínas humanas que de otro modo serían difíciles de obtener. En muchos casos, las proteínas obtenidas mediante ingeniería genética son más seguras para usos terapéuticos y diagnósticos que sus predecesoras. La estatura extremadamente baja, el enanismo, deriva a menudo de una falta de hormona de crecimiento humana (HGH, *human growth hormone*). En 1959, los médicos empezaron a tratar el enanismo por primera vez con HGH, que por entonces solo podía obtenerse del cerebro de cadáveres. El tratamiento daba buenos resultados, pero luego se admitió que acarreaba el riesgo de producir una terrible infección: los pacientes contraían a veces la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, una dolencia fatídica que destruye el cerebro, similar a la llamada enfermedad de las vacas locas. En 1985, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration) prohibió el uso de la HGH derivada de cadáveres. Una feliz coincidencia hizo que la HGH recombinante de Genentech —que no implicaba riesgo de infección— se aprobara para su uso ese mismo año.

Durante la primera fase de la industria biotecnológica, la mayor parte de las

compañías centraron su actividad en las proteínas de función conocida. La insulina humana clonada estaba destinada a abrirse camino; al fin y al cabo, la gente se había estado inyectando ya una clase de insulina durante más de cincuenta años cuando Genentech introdujo su producto. Otro ejemplo fue la eritropoyetina (EPO), una proteína que estimula la producción de glóbulos rojos. La población a la que va dirigida la EPO la constituyen los pacientes sometidos a diálisis por insuficiencia renal que sufren anemia por pérdida de hematíes. Para satisfacer las necesidades de este producto, tanto Amgen, una compañía con base en el sur de California, como Genetics Institute, crearon una forma recombinante de EPO. Que la EPO era un producto útil y comercialmente viable se trataba de un hecho reconocido; la única incógnita era cuál de las compañías llegaría a dominar el mercado. A pesar de haberse formado en las sutilezas misteriosas de la química física, George Rathmann, consejero delegado de Amgen, se adaptó bien a la frenética actividad del mundo empresarial. La competencia sacó a relucir en él un lado decididamente poco sutil: negociar con él era como luchar con un oso enorme, cuyo parpadeo te aseguraba que si te estaba sacudiendo era solo porque estaba obligado a ello. Como era de esperar, Amgen y su patrocinador, Johnson & Johnson, ganaron la batalla judicial contra Genetics Institute, y las ventas de EPO alcanzaron su máximo en 2006, reportando, únicamente a Amgen, cinco mil millones de dólares antes de caer. En consecuencia, Amgen es en la actualidad una de las firmas con mayor participación en acciones biotecnológicas, valoradas en ciento veinticinco mil millones de dólares.

Después de que los pioneros de la biotecnología hubieron perfeccionado lo que tenían a mano —proteínas con una función fisiológica conocida como la insulina, el TPA, la HGH y la EPO—, se puso en marcha en la industria una segunda fase más arriesgada. Como se habían quedado sin bazas triunfadoras, las compañías ansiosas de nuevos negocios lucrativos empezaron a apoyar a posibles competidores, incluso con previsiones de éxito a largo plazo. De saber con certeza que algo funcionaba, pasaron a simplemente esperar que un producto potencial funcionara. Desgraciadamente, la combinación de circunstancias desfavorables, problemas técnicos y obstáculos derivados de la regulación que hay que superar antes de que la FDA apruebe un fármaco, ha tenido un grave efecto en la puesta en marcha de más de un proyecto biotecnológico prometedor.

El descubrimiento de los factores de crecimiento —proteínas que favorecen la multiplicación y supervivencia de las células— provocó una proliferación de nuevas compañías biotecnológicas. Entre ellas, Regeneron, con base en Nueva York, y Synergen (adquirida posteriormente por Amgen), situada en Colorado, esperaban encontrar un tratamiento para la ELA (esclerosis lateral amiotrófica o

enfermedad de Lou Gehrig), la terrible afección degenerativa de las células nerviosas. En principio su idea era buena, pero en la práctica se sabía demasiado poco en ese momento acerca de cómo actúan los factores nerviosos de crecimiento para que estos esfuerzos fueran algo más que disparos al azar. Los ensayos en dos grupos de enfermos de ELA fracasaron, y hoy aún no existe un tratamiento para la enfermedad. Sin embargo, los experimentos revelaron un efecto secundario interesante: los que tomaban los medicamentos adelgazaban. En un giro que ilustra la facultad que puede llegar a tener la industria biotecnológica de hacer descubrimientos afortunados por casualidad, Regeneron probó una versión modificada de su fármaco como terapia para adelgazar, pero los resultados de los ensayos clínicos no fueron concluyentes, lo que hizo que el fármaco no llegara a comercializarse. En todo caso, Regeneron ha prosperado gracias a la aprobación de varios fármacos muy populares, entre ellos un inhibidor del factor de crecimiento (Eylea) que se emplea para tratar la degeneración macular por causas de la edad.

Otra empresa inicialmente arriesgada que ha visto desvanecerse sus esperanzas comerciales es la tecnología de los anticuerpos monoclonales (mAb, *monoclonal antibodies*). Cuando César Milstein y George Köhler los crearon a mediados de la década de 1970 en el Laboratorio de Biología Molecular del MRC en la Universidad de Cambridge, los mAb fueron aclamados como la solución mágica que cambiaría el aspecto de la medicina para siempre. Pero en un descuido que hoy resultaría totalmente inimaginable, el MRC no los patentó. No llegaron a ser la solución mágica, pero, después de décadas de desilusión, ahora se están reconociendo sus méritos.

Los anticuerpos son moléculas producidas por el sistema inmunológico para identificar y unirse a organismos invasores (antígenos). Originados a partir de una única línea de células productoras de anticuerpos, los mAb son anticuerpos programados para unirse a un único antígeno. Los mAb se pueden producir fácilmente en ratones inyectando el material antigénico a los animales, induciendo una respuesta inmune y cultivando sus células sanguíneas. Puesto que los mAb pueden reconocer moléculas específicas y unirse a ellas, era de esperar que pudieran utilizarse con exacta precisión contra muchos intrusos perniciosos, por ejemplo, las células tumorales. Semejante optimismo impulsó la fundación de gran cantidad de compañías cuya meta fundamental eran los mAb, pero enseguida tropezaron con obstáculos. Lo irónico del caso fue que el más importante de ellos era el propio sistema inmunológico del cuerpo, que identificaba los mAb del ratón como ajenos y los destruía debidamente antes de que pudieran actuar sobre sus blancos. Desde entonces se han ideado diversos métodos para «humanizar» los mAb —sustituir la mayor cantidad posible de

anticuerpos de ratón por componentes humanos. Y la última generación de mAb representa en la actualidad la mayor área de expansión en biotecnología.

Centocor, situada cerca de Filadelfia, y ahora propiedad de Janssen Biotech, ha creado el ReoPro (abciximab), un mAb específico para una proteína de la superficie de las plaquetas, las células sanguíneas que favorecen la formación de coágulos. Al impedir que las plaquetas se aglutinen, ReoPro reduce, por ejemplo, la probabilidad de que se formen coágulos mortales en pacientes sometidos a una angioplastia. Genentech, que nunca se ha quedado atrás en la apuesta biotecnológica, consiguió la aprobación de la Herceptina, un mAb que tiene como blanco ciertos tipos de cáncer de mama, en 1998 (véase el capítulo 14). Quince años más tarde, la FDA dio luz verde al Kadcyla, un híbrido de anticuerpo y fármaco que se convirtió rápidamente en otro éxito millonario de ventas contra el cáncer de mama.

Immunex, en Seattle (adquirido por Amgen), produce un medicamento llamado Enbrel, cuya base es un mAb, para combatir la artritis reumatoide, una dolencia asociada a la presencia de cantidades excesivas de una proteína concreta, el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), que participa en la regulación del sistema inmunológico. El Enbrel actúa captando el exceso de moléculas de TNF e impidiendo que provoquen una reacción inmune contra el tejido de nuestras articulaciones. Fue uno de los medicamentos más vendidos de 2014 y alcanzó una cifra de ocho mil millones de dólares de ingresos.

No obstante, otras compañías biotecnológicas están interesadas en clonar genes cuyos productos proteicos son blancos potenciales de nuevos fármacos. Entre los que se trata de obtener con más empeño están los genes de las proteínas que se encuentran normalmente en la superficie de las células y que sirven de receptores de neurotransmisores, hormonas y factores de crecimiento. A través de estos mensajeros químicos el cuerpo humano coordina las actividades de cualquier célula individual con las actividades de billones de otras células. Se ha descubierto que ciertos fármacos creados a ciegas en el pasado mediante tanteo actúan alterando estos receptores.

Entre estos, la mayor y quizá más importante es la familia de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR, *G protein-coupled receptors*), que participan en las funciones de la visión, el olfato, el sistema inmunitario y muchos otros sistemas de señal clave. Al tomar atropina para dilatar las pupilas o morfina para aliviar el dolor, estamos modulando distintos canales de señal de los GPCR. En 2012, Robert Lefkowitz (de la Universidad de Duke) y Brian Kobilka (de la Universidad de Stanford) compartieron el Premio Nobel de Química por sus exquisitos estudios sobre la estructura atómica y la función bioquímica de los GPCR. Hoy sabemos que algunos de los cientos de GPCR conocidos son la diana

de un 30 por ciento de los fármacos que existen actualmente en el mercado, entre ellos, por ejemplo, Zyprexa, para la esquizofrenia y Zantac, para las úlceras estomacales.

Este nuevo conocimiento molecular explica también por qué tantos de estos medicamentos que actúan sobre los receptores tienen efectos secundarios. Los receptores pertenecen a menudo a grandes familias de proteínas semejantes. Puede que un fármaco se dirija eficazmente a un receptor relacionado con la enfermedad en cuestión, pero puede que también acabe interfiriendo inadvertidamente con otros receptores similares, produciendo de este modo efectos secundarios. Un diseño inteligente de fármacos debería permitir una elección más específica de los receptores que constituyen el objetivo, de tal modo que solo se bloqueara el oportuno. Sin embargo, como ocurría con los mAb, lo que parece una gran idea sobre el papel es con demasiada frecuencia difícil de aplicar en la práctica, y más difícil aún hacerla rentable.

A pesar del éxito de los fármacos que actúan sobre los receptores, hasta la más habilidosa tentativa de desarrollar terapias basadas en los receptores pueden terminar en fracaso. Veamos el ejemplo de SIBIA, una empresa emergente de San Diego asociada al Salk Institute. El descubrimiento de receptores de membrana para el neurotransmisor ácido nicotínico prometía un tratamiento decisivo para la enfermedad de Parkinson, pero como sucede tan a menudo en biotecnología, una buena idea fue solo el comienzo de un largo proceso científico. Al final, después de haber ofrecido resultados prometedores en monos, el candidato a fármaco de SIBIA fracasó en humanos. Otra prometedora empresa biotecnológica, EPIX Pharmaceuticals, desarrolló también diversos fármacos de acción sobre los GPCR antes de cerrar sus puertas en 2009.

Aun así, en ocasiones estos proyectos ofrecen una recompensa de las formas más inesperadas. Como el imprevisto efecto adelgazante asociado al factor de crecimiento nervioso de Regeneron, también los avances en biotecnología nacen a menudo de la pura suerte más que de un cálculo científico en el diseño racional de fármacos. En 1991, por ejemplo, una compañía de Seattle, ICOS, dirigida por el famoso George Rathmann de Amgen, estaba trabajando con una clase de enzimas llamadas fosfodiesterasas, que degradan las moléculas que transmiten las señales celulares. Lo que se buscaba era nuevos fármacos para bajar la tensión, pero uno de sus medicamentos de prueba tuvo un efecto secundario sorprendente. Habían tropezado por casualidad con una terapia para la disfunción eréctil parecida al Viagra, lo que posiblemente rendiría un beneficio mayor que ninguno con el que hubieran soñado previamente(13).

A pesar de la demanda de productos que faciliten las erecciones, no es de extrañar que la búsqueda de terapias contra el cáncer se haya convertido en la mayor fuerza motriz de la industria biotecnológica. El clásico método de matar las células para atacar el cáncer, utilizando radiación o quimioterapia, mata también invariablemente células normales sanas y produce unos efectos secundarios muy desagradables. Con el perfeccionamiento de las metodologías del ADN, los investigadores están produciendo finalmente fármacos que se dirigen únicamente a esas proteínas clave —muchas de ellas «factores de crecimiento» y sus receptores en la superficie celular— favorecedoras del crecimiento y división de las células cancerosas. La creación de un medicamento que inhiba el blanco deseado sin incapacitar otras proteínas vitales es una tarea formidable incluso para el mejor de los químicos farmacológicos. El proceloso camino desde la validación del objetivo del fármaco hasta la disponibilidad generalizada de un medicamento aprobado por la FDA, es una verdadera odisea que rara vez dura menos de diez años. Y por cada fármaco que consigue recorrer con éxito el arduo camino desde el desarrollo preclínico y clínico hasta la aprobación, las empresas de biotecnología y las farmacéuticas tienen que hacer frente a los costes de todos los candidatos que se quedan por el camino.

Hasta hace bien poco, era difícil conseguir historias de éxitos, pero me tranquiliza ver que cada vez son más habituales. El fármaco convencional en la batalla contra el cáncer es el Gleevec, de la compañía suiza Novartis, que actúa contra un cáncer de la sangre llamado leucemia mieloide crónica (LMC), mediante el bloqueo específico de la actividad que estimula el crecimiento de la proteína aberrante que producen en exceso las células cancerosas de este tipo. Si se administra precozmente, el Gleevec conduce generalmente a largas remisiones de la enfermedad y en algunos casos a la curación. Sin embargo, en algunos pacientes menos afortunados la enfermedad reaparece cuando se producen nuevas mutaciones en el oncogen que hacen que el Gleevec sea ineficaz. Desde la aparición del Gleevec se han desarrollado varios fármacos de segunda generación para mantener el cáncer a raya. (Hablaemos con mucha más profundidad de las terapias contra el cáncer en el capítulo 14.)

En 1998, nada menos que un viernes 13, John y Aileen Crowley recibieron la devastadora noticia de que su hija de quince años, Megan, padecía una extraña disfunción genética llamada enfermedad de Pompe: la incapacidad para metabolizar un azúcar llamado glucógeno ocasiona que este se acumule en el cuerpo hasta niveles tóxicos. Habitualmente, la esperanza de vida es de tan solo dos años. Crowley dejó su trabajo como farmacéutico y fundó una pequeña

empresa de biotecnología, Novazyme, con el objetivo de encontrar una cura para la enfermedad de Megan. Después vendió la empresa a Genzyme, que completó el desarrollo del fármaco, llamado Myozyme, por unos ciento treinta y cinco millones de dólares. En 2006, tras la publicación de un libro sobre su búsqueda llamado *The Cure*, Crowley recibió una llamada del actor Harrison Ford. (Naturalmente, pensó que era una broma.) Ford quería hacer una película a partir de la historia de Crowley. La película resultante, *Medidas extraordinarias*, en la que Ford interpreta al científico, se estrenó en 2010. El papel de Crowley, que era bajito y no llegaba a medir un metro setenta, fue interpretado por el actor Brendan Fraser, protagonista de *George de la Jungla*, de más de un metro noventa de estatura. Crowley bromeaba diciendo que alguien de la oficina del casting debía de ser disléxico(14).

No hay muchos consejeros delegados de empresas biotecnológicas que acaben convertidos en Han Solo, pero tampoco es que el mundo de la biotecnología ande escaso de acción, desde las historias de rutilante éxito hasta las de los fracasos más estrepitosos. En la pasada década, hemos visto un crecimiento sostenido de la biotecnología. En 2015 y en 2016 el sector recaudó, de manos de empresas administradoras de capital riesgo, más de siete mil millones de dólares de inversión anual. Entre el grupo de nuevos fármacos que la FDA aprobó en 2013, se encontraban al menos siete que eran éxitos de ventas potenciales (cada uno de los cuales cosechó más de mil millones de dólares en beneficios anuales). Los inversores inyectaron miles de millones de dólares en las nuevas empresas emergentes que buscaban herramientas innovadoras de diagnóstico y enfoque terapéutico.

En un notable cambio de guardia, empresas antes clasificadas como biotecnológicas (lo que indicaba que estaban especializadas en el desarrollo de fármacos biológicos o mAb), como Amgen, Gilead Sciences y Regeneron Pharmaceuticals, hoy han madurado y se han diversificado. Y en este momento están valoradas por encima de muchas de las empresas del conocido como *big pharma*, que se han visto en dificultades para gestionar el llamado «abismo de las patentes» que puede dejarlas desprovistas, casi de un momento para otro, de miles de millones de dólares en beneficios a medida que van expirando las patentes de sus fármacos superventas. Los activos de estas empresas biotecnológicas de alto vuelo están creciendo y, con ello, están haciendo apuestas de envergadura sobre la importancia que tendrá la genómica en los futuros avances en el desarrollo de fármacos. Amgen, por ejemplo, pagó cuatrocientos quince millones de dólares por deCODE Genetics, empresa islandesa célebre por haber construido una completa base de datos genética de los trescientos veinte mil ciudadanos del país. Al mismo tiempo, Regeneron se

asoció con Geisinger, uno de los mayores sistemas de salud estadounidenses, para secuenciar el genoma de cien mil voluntarios, en busca de claves que puedan convertir las variantes del ADN en nuevos fármacos. Y en 2016, AstraZeneca anunció un programa de diez años para secuenciar el genoma de dos millones de personas, que será dirigido por el genetista de la Universidad de Columbia, David Goldstein. La empresa invertirá cientos de millones de dólares para desvelar variantes raras asociadas a enfermedades. Parece que por fin ha llegado la era de la genómica.

La biotecnología se originó en San Francisco, así que no es de extrañar que Silicon Valley esté mirando a la industria con enorme interés. Google (en la forma de la multinacional a la que pertenece, Alphabet) ha reclutado a Art Levinson, el legendario consejero delegado jubilado de Genentech, y a otros altos ejecutivos como punta de lanza de una nueva empresa biotecnológica, Calico. (Con un guiño a Genentech en el estándar de los nombres, «Calico» significa «California Life Company».) Calico está estudiando la genética del envejecimiento y la longevidad, algo que parece ser una obsesión entre los emprendedores de Silicon Valley. Durante sus primeros años, la empresa de genómica personal 23andMe, cofundada por Anne Wojcicki, exmujer del cofundador de Google, Sergey Brin, fue desdeñada por algunos críticos como empresa de «genética recreativa» (tal como veremos en el capítulo 8). Pero cuando la *big pharma* está firmando acuerdos para hacerse con el acceso a una base de datos de un millón de clientes, 23andMe ha dejado clara su intención de convertirse en un jugador de pleno derecho en la industria mediante la contratación de Richard Scheller, antiguo director de I+D de Genentech, para que dirija su propio programa inicial de desarrollo de fármacos. Y un par de veteranos de Twitter fundaron Color Genomics, una empresa de diagnóstico que ofrece un panel de secuenciación de treinta genes cancerígenos, entre ellos el BRCA1, por un precio inaudito de solo doscientos veinticuatro dólares.

Dos gigantes de la genómica están construyendo también ambiciosos negocios de biotecnología. Craig Venter, figura central en la secuenciación del genoma humano (véase el capítulo 7), ha fundado dos empresas: Synthetic Genomics, que trabaja con biocarburantes, y Human Longevity, una empresa de la que Venter promete habrá secuenciado un millón de genomas humanos para 2020. Una filial llamada Health Nucleus ofrece una plataforma de salud personalizada que incluye secuenciación del genoma, un cribado microbiano y metabólico y un scanner por resonancia magnética de cuerpo completo. Leroy Hood, el gigante de la industria de la genómica que inventó las tecnologías automatizadas para la

síntesis y secuenciación de las proteínas y del ADN, contribuyó al lanzamiento de Arivale, que se anuncia como una empresa de «bienestar científico» y que combina el análisis genético con el *coaching* personal en un programa que tiene un coste anual de tres mil quinientos dólares.

Si bien la mayor parte de las empresas de biotecnología terapéutica están centradas en el desarrollo de pequeñas moléculas, o mAb, hay muchas otras estrategias en desarrollo. Como resultado, estamos viendo algunos avances realmente interesantes en el tratamiento de algunas de las enfermedades genéticas más conocidas. Vertex Pharmaceuticals, de Boston, con el apoyo económico de la Fundación para la Fibrosis Quística, ha desarrollado fármacos para los pacientes que tienen una mutación específica de la fibrosis quística. Tras su primer fármaco para la FQ, Kalydeco, que estaba destinado a un porcentaje pequeño de los enfermos, la empresa desarrolló uno más, el Orkambi, destinado a quienes padecen la mutación más común (Delta F508). Los analistas creen que el Orkambi, que se lanzó en 2015, conseguirá que Vertex sea rentable por primera vez. Un cínico señalaría como razón de ello que el precio de consumo es de unos doscientos cincuenta mil dólares anuales para el tratamiento de un solo paciente.

Encontrar un tratamiento para la devastadora enfermedad genética que es la distrofia muscular ha sido un sueño incluso antes de que Lou Kunkel y Tony Monaco identificaran, a finales de la década de 1980, el gen de su forma más común, la distrofia muscular de Duchenne. El mero tamaño de la proteína distrofina ha dificultado la posibilidad de desarrollar un tratamiento, pero las empresas de biotecnología están aplicando ahora estrategias innovadoras. Dos firmas estadounidenses, Sarepta Therapeutics y PTC Therapeutics, están usando fármacos que ayudan a la maquinaria genética a saltarse intencionadamente el segmento de ADN con el código (o exón) que muestra una mutación específica en una minoría de enfermos de distrofia muscular de Duchenne. El resultado sería una versión más corta, pero aún funcional, de la distrofina. Mientras tanto, en el Reino Unido, Summit Therapeutics, empresa fundada por la genetista de la Universidad de Oxford, Dame Kay Davies, tiene en pruebas clínicas un fármaco diseñado para activar un gen relacionado llamado utrofina, y hay signos alentadores de que la proteína que produce podría funcionar como sustituto de la distrofina faltante.

Las enormes oportunidades comerciales del negocio de la biotecnología siguen atrayendo a innovadores, inversores y soñadores. Veamos el ejemplo de Vivek Ramawamy, un antiguo gestor de fondos de alto riesgo de treinta años, que pagó la modesta cifra de cinco millones de dólares por los derechos de un fármaco que GlaxoSmithKline había descartado como candidato para el

tratamiento del Alzheimer. Sin embargo, cuando su empresa, Axovan Sciences, salió a bolsa, lo hizo con una valoración de cerca de tres mil millones de dólares, la mayor de una empresa de biotecnología en toda la historia. Si se aprueba, este compuesto, llamado RVT-101, será el primer nuevo fármaco para el Alzheimer desarrollado en más de una década(15).

Elizabeth Holmes dejó sus estudios en Stanford para lanzar Theranos, una empresa de diagnosis potencialmente revolucionaria que ofrecía exámenes rutinarios a partir de meras gotas de sangre del paciente. Theranos, que tenía un importante acuerdo con Walgreens, estaba valorada en unos nueve mil millones de dólares, aunque los detalles de su tecnología se mantuvieron como un secreto férreamente guardado. Los sentimientos cambiaron cuando un reportaje de investigación del periodista del *Wall Street Journal* y ganador del Premio Pulitzer John Carreyrou, reveló el escándalo de que la mayor parte de los exámenes de Theranos se realizaban empleando tecnología convencional, y no la plataforma propietaria de la firma. Tras un intenso escrutinio y después de las sanciones impuestas por Medicare y Medicaid, Holmes decidió cerrar todos los laboratorios de Theranos y concentrarse en el desarrollo de mecanismos comerciales de análisis de sangre. La trepidante historia saltará a la gran pantalla, basada en el libro *Bad Blood* de Carreyrou, con nada menos que Jennifer Lawrence en el papel de Holmes.

En 2015, otro gestor de fondos capital riesgo convertido en ejecutivo de biotecnologías, Martin Shkreli, recibió duras críticas por un desvergonzado acto de especulación con los precios. La empresa de Shkreli, Turing Pharmaceuticals, se hizo con el monopolio virtual de un medicamento genérico llamado Daraprim, que se empleaba en el tratamiento de la toxoplasmosis (una infección parasitaria que no es infrecuente en enfermos de sida). Cuando Shkreli anunció que tenía intención de elevar el precio del fármaco en un alucinante 5.000 por ciento —de 13,50 a 750 dólares por tableta de golpe— fue denigrado por los medios del mundo empresarial, por candidatos a las elecciones presidenciales y por otros ejecutivos de la industria farmacéutica, entre ellos algunos, justo es decirlo, que también han estirado los límites de los precios. A diferencia de los gobiernos de otros países desarrollados, el gobierno de Estados Unidos no impone ningún límite en el precio de los fármacos. Tras conseguir en tiempo récord la aprobación de su medicamento para la hepatitis C, Sovaldi, Gilead fijó el precio en mil dólares la pastilla (para un tratamiento de una píldora diaria durante doce semanas) en Estados Unidos, mientras que en otros países ofrecía descuentos de hasta el 99 por ciento. Tanto los enfermos como quienes tenían que costear los tratamientos como los sistemas de salud rugieron ante la factura de ochenta y cuatro mil dólares que alcanzaba el tratamiento, y señalaron que el coste de

manufactura de las píldoras era, de hecho, de en torno a un dólar. El director médico de Express Scripts dijo que el precio era un «Robin Hood a la inversa».

Posteriormente, Shkreli prometió moderar esta subida de precios, pero su estrategia ha vuelto a poner la espinosa cuestión de los costes de los fármacos bajo el foco mediático. Irónicamente, puede que quien ría el último sea el mercado libre: una empresa de biotecnología rival, Imprimis, ha afirmado que fabricará un genérico de Daraprim a un dólar la dosis.

Puesto que las tecnologías recombinantes nos permiten dominar las células para producir prácticamente cualquier proteína, es lógico que haya surgido una pregunta: ¿por qué limitarnos a los medicamentos? Consideremos el ejemplo de la seda de araña. Llamada seda de tracción, forma los radios de las telas de araña y es una fibra extraordinariamente resistente. En peso, es cinco veces más fuerte que el acero. Aunque hay formas de lograr que las arañas tejan más de lo que exigen sus necesidades inmediatas, desgraciadamente los intentos de crear granjas de arañas han fracasado porque a las criaturas les gusta demasiado tener su propio territorio como para criarse en masa. Sin embargo, ahora los genes que producen las proteínas de la seda se han aislado e insertado en otros organismos, que de ese modo pueden servir de fábricas de seda de araña. En la Universidad del Estado de Utah, los investigadores han creado cabras transgénicas que tienen el gen clave de la araña cosido en el circuito genético de la producción de leche. Cuando las cabras empiezan a lactar después de los dieciocho meses, ordeñarlas normalmente produce una leche con seda estructural, que puede purificarse como si se hiciera queso. Esta línea de investigación está siendo financiada por el Pentágono, que ve a Spiderman en el futuro del ejército estadounidense: puede que un día los soldados se vistan con armaduras protectoras de seda de araña mucho más resistentes que el Kevlar.

Otra nueva y apasionante frontera de la biotecnología supone mejorar las proteínas naturales. ¿Por qué contentarse con el diseño de la naturaleza al que se ha llegado por presiones evolutivas, a veces arbitrarias y ahora irrelevantes, cuando una pequeña manipulación podría producir algo más útil? Comenzando por una proteína existente, hoy tenemos la capacidad de hacer hasta la más mínima modificación a medida en su secuencia de aminoácidos. La limitación, lamentablemente, está en nuestro conocimiento acerca de qué efecto probable tendrá alterar siquiera un solo aminoácido de la cadena en las propiedades de la proteína.

Llegados a este punto, podemos volver al ejemplo de la naturaleza en busca de una solución: el procedimiento conocido como «evolución molecular dirigida»

es una imitación eficaz de la selección natural. En la selección natural, las mutaciones generan nuevas variedades al azar y la competencia entre los individuos se encarga después de seleccionarlas: las variedades que salen airoas —las mejor adaptadas— tienen más probabilidades de vivir y contribuir a la siguiente generación. La evolución molecular dirigida lleva a cabo este proceso en el tubo de ensayo. Después de utilizar astucias bioquímicas para introducir mutaciones aleatorias en el gen de una proteína, podemos imitar la recombinación genética para entremezclar las mutaciones y crear nuevas secuencias. Nuestro sistema selecciona de entre las nuevas proteínas resultantes las que desempeñan mejor su función en las condiciones especificadas. El ciclo completo se repite varias veces, y cada vez las moléculas que «salieron airoas» en el ciclo anterior entran veloces en el siguiente.

Por poner un buen ejemplo de cómo puede actuar la evolución molecular dirigida, no tenemos más que fijarnos en la lavadora. Se producen desastres cuando una sola prenda de color se desliza por casualidad en una carga de ropa blanca: algo de tinte se desprende inevitablemente de esa camiseta roja y antes de que te des cuenta todas las sábanas de la casa son de un rosa pálido. Da la casualidad de que una enzima peroxidasa producida de forma natural por un hongo venenoso —la seta de sombrero negro, para ser exactos— tiene la propiedad de decolorar los tintes que se han desprendido de la ropa. Sin embargo, el problema es que la enzima no puede actuar en el entorno caliente y jabonoso de una lavadora. No obstante, el uso de la evolución molecular dirigida ha hecho posible mejorar la capacidad de la enzima para hacer frente a estas condiciones: una enzima especialmente «evolucionada», por ejemplo, demostró una habilidad para resistir temperaturas ciento setenta y cuatro veces más altas que la propia enzima del hongo. Y estas «evoluciones» tan útiles no necesitan mucho tiempo. La selección natural dura una eternidad, pero la evolución molecular dirigida en el tubo de ensayo hace el trabajo en solo unas horas o unos días.

Los ingenieros genéticos se dieron cuenta de que sus tecnologías podían tener también un efecto positivo sobre la agricultura. Como muy bien sabe ahora el mundo de la biotecnología, las plantas genéticamente modificadas (GM) hoy constituyen el centro de una intensa polémica. De modo que es interesante señalar que una primera contribución a la agricultura —la que aumentaba la producción de leche— acarreó también una protesta airada.

La hormona de crecimiento bovina (bGH, *bovine growth hormone*) es en muchos aspectos similar a la hormona de crecimiento humana, pero tiene un valioso efecto secundario desde el punto de vista agrícola: aumenta la producción de leche en las vacas. Monsanto, la compañía química agrícola con

base en St. Louis, clonó el gen de la bGH y produjo bGH recombinante (rbGH). Las vacas producen la hormona de forma natural, pero con las inyecciones de la rbGH de Monsanto su producción de leche aumentó en un 10 por ciento aproximadamente. En 1993, la FDA aprobó el uso de la rbGH, y para 1997 más o menos un 20 por ciento de los diez millones de vacas del país estaban recibiendo suplementos de rbGH. La leche producida no se distingue de la que producen las vacas sin el suplemento: ambas contienen las mismas pequeñas cantidades de bGH. En realidad, el principal argumento en contra de poner un rótulo a la leche de «sin suplemento de bGH» frente a «con suplemento de bGH» es que es imposible distinguir la leche de vaca con suplemento o sin él, de modo que no hay forma de determinar si tal publicidad es o no fraudulenta. Puesto que la rbGH permite a los granjeros alcanzar sus objetivos de producción láctea con menos ganado, en principio resulta beneficiosa para el medio ambiente porque podría acarrear una disminución del tamaño de los rebaños de vacas lecheras. Debido a que el gas metano producido por el ganado contribuye significativamente al efecto invernadero, puede que la reducción de la cabaña ganadera tenga un efecto positivo a largo plazo sobre el calentamiento global. El metano retiene el calor con una eficacia veinticinco veces mayor que el dióxido de carbono, y una vaca que se alimenta de pasto produce seiscientos flatulentos litros de esa sustancia al día —suficientes para inflar cuarenta globos de fiesta—.



Jeremy Rifkin, polemista profesional; piensa en un tema, él ha tratado de pararlo.

En aquel momento me sorprendió que la rbGH provocara semejante explosión de la camarilla anti-ADN. Ahora bien, mientras la polémica sobre los alimentos GM persiste, he caído en la cuenta de que los polemistas profesionales son capaces de crear un problema a partir de cualquier cosa. Jeremy Rifkin, el enemigo más obsesivo de la biotecnología, se inició en la carrera de decir que no a todo en 1976, a raíz del bicentenario de Estados Unidos. Se oponía. Después de esto pasó a oponerse al ADN recombinante. A mediados de la década de 1980, su respuesta a la insinuación de que probablemente la rbGH no enardecería al público fue: «¡Haré de ello una cuestión polémica! ¡Encontraré algo! Es el primer producto de la biotecnología que sale al exterior, y voy a combatirlo»[\[3\]](#). Y lo combatió. «No es natural» (pero no se puede distinguir de la leche «natural»). «Contiene proteínas que producen cáncer» (no es así, y en todo caso las proteínas se descomponen durante la digestión). «Llevará a la quiebra a los pequeños ganaderos» (pero a diferencia de muchas nuevas tecnologías, no existen costes de inversión por adelantado, de modo que el pequeño ganadero no se verá discriminado por ello). «Perjudicará a las vacas» (dos décadas de experiencia comercial en millones de vacas han demostrado que este no es el caso). Al final, el problema desapareció paulatinamente cuando ninguno de los desastrosos pronósticos de Rifkin se hizo realidad.

La disputa sobre la bGH fue un ensayo de lo que se avecinaba. Para Rifkin y demás fóbicos del ADN que pensaban como él, la bGH era simplemente el aperitivo: los alimentos genéticamente modificados constituirían el plato principal de los opositores.

En junio de 1962, el libro de Rachel Carson *Primavera silenciosa* causó sensación cuando el *New Yorker* lo publicó por entregas. Su afirmación de que los pesticidas estaban envenenando el medio ambiente, contaminando incluso nuestros alimentos, era terrorífica. En aquel momento yo era consultor del Comisión Asesora Científica del presidente John F. Kennedy (PSAC, President's Scientific Advisory Committee). Mi cometido principal era examinar el programa militar de guerra biológica, de modo que me alegré mucho de verme invitado a participar en un subcomité que formularía la respuesta del gobierno a las preocupaciones de Carson. La propia Carson prestó declaración y quedé impresionado por su cuidadosa exposición y su forma moderada de abordar las cuestiones. En persona tampoco se parecía en nada a una ecologista fanática e histérica, como la representaban los intereses creados de la industria de los pesticidas. Un ejecutivo de la Compañía Americana de Cianamidas, por ejemplo, insistía en que «si los hombres siguieran fielmente las enseñanzas de la señora Carson regresaríamos a la era del oscurantismo medieval, y que los insectos, las enfermedades y las sabandijas heredarían de nuevo la tierra»[\[1\]](#). Monsanto, otro gigante productor de pesticidas, publicó un texto rebatiendo *Primavera silenciosa* llamado *The Desolate Year*, y distribuyó cinco mil copias gratuitas a los medios de comunicación.

La prensa británica se cebó en los alimentos genéticamente modificados.

Sin embargo, mi experiencia más directa del mundo que describía Carson llegó un año más tarde, cuando dirigía un grupo de expertos del PSAC que investigaba la amenaza representada por los insectos herbívoros, sobre todo el gorgojo, para la cosecha nacional de algodón. Recorriendo los campos de algodón del delta del Mississippi, del oeste de Texas y del Valle Central de California, a nadie podía pasar inadvertido que los cultivadores de algodón dependían absolutamente de los pesticidas químicos. De camino hacia un laboratorio de investigación de insectos cerca de Brownsville, Texas, un fumigador de cosechas empapó en un descuido nuestro coche desde arriba. En esa zona, las vallas publicitarias no presentaban los conocidos anuncios de escapadas a Birmania, sino propagandas de los últimos y más fantásticos insecticidas. Al parecer, los productos químicos venenosos eran una parte importante de la vida en la tierra del algodón.

Tanto si Carson había calibrado la amenaza con precisión como si no, tenía que haber un modo mejor de hacer frente a los enemigos de seis patas de las cosechas de algodón que empapar enormes extensiones de tierra con productos químicos. Una posibilidad impulsada por los científicos del Ministerio de Agricultura de Estados Unidos en Brownsville fue movilizar a los propios enemigos de los insectos —el virus poliédrico, por ejemplo, que ataca a las larvas de una mariposa que se alimenta de maíz y algodón (y que enseguida se convertiría en una amenaza mayor que el gorgojo para el algodón)—; pero tales estrategias resultaron impracticables. Por aquel entonces no era capaz de concebir una solución que entrañara crear plantas con una resistencia inherente a los insectos dañinos: semejante idea hubiera parecido demasiado buena para ser cierta. Pero así es como vencen los agricultores las plagas en estos momentos, al mismo tiempo que reducen la dependencia de productos químicos nocivos.



D

(Dichloro)

D

(Diphenyl)

T

(Trichloroethane)

The Famous Wartime Insecticide Discovery

Now Available to Civilians

DDT is a powder used as a basic ingredient for various types of insecticides, powdered and liquid. There are various mixtures for different uses: —

- Compounded with other powders, for dusting purposes
- Solutions, containing DDT mixed with water
- DDT mixed with other ingredients and volatile solvents, for spraying or brushing

 Prices will vary according to type and quality of the product.

*There Will Be Varying Types and Qualities of D D T Sprays.
For Your Protection, Get Facts About Each Before You Buy!*

MADACO DDT Base Insecticide

Is a liquid compound of D D T, PYRETHRUM and other ingredients. (CONTAINS NO KEROSENE!) making it most effective against household insects. It is to be used as a spray for killing, as well as repelling, all household pests. Used according to directions MADACO DDT BASE INSECTICIDE will kill them promptly and act to repel them for a period of from sixty to ninety days.

55 Gal. Drums, per gal.	\$3.10	20 Gal. Drums, per gal.	\$3.25
5 Gallon Containers, per gal.	\$3.50	2 Gallon Containers, per gal.	\$3.75
1 Gallon Containers, per gal.	\$3.85		

Out-of-town shipments prepaid on orders of five (5) gallons or over. Check or money order must accompany one and two gallon mail orders. Deliveries will be made promptly. Add 25¢ per gal. to cover shipping charges on one or two gallon orders out of Jacksonville.

Proper Precautions Necessary for Best Results

All containers are labeled with proper instructions and precautions conforming with bulletin issued by the War Food Administration, Office of Marketing Services, Washington, D. C.

Marion H. Davis & Co.

1212 Mary St.

Phone 9-6636

Rachel Carson testifica en 1962 ante un subcomité del Congreso nombrado para investigar sus afirmaciones acerca de los peligros de los pesticidas. Antes de que hiciera sonar la alarma, el DDT (a la derecha) era considerado el mejor amigo de todos.

La ingeniería genética ha producido plantas de cultivo resistentes a las plagas. El que sale ganando es el medio ambiente, porque se disminuye el uso de pesticidas; pero lo más paradójico es que las organizaciones que se han dedicado a proteger el medio ambiente han sido las que se han opuesto de forma más ruidosa a la introducción de estas plantas, a las que se denomina genéticamente modificadas (GM).

Como en el caso de la ingeniería genética en animales, la dificultad del primer paso en biotecnología vegetal consiste en lograr introducir el fragmento deseado de ADN (el gen útil) en la célula vegetal, y después en el genoma de la planta. Tal como los biólogos moleculares descubren con frecuencia, la naturaleza inventó un mecanismo para realizar esta tarea siglos antes de que los biólogos pensaran siquiera en ello.

La enfermedad de las agallas acarrea la formación de un «tumor» irregular, conocido como agalla, en el tallo de la planta. La causa es una bacteria común del suelo llamada *Agrobacterium tumefaciens*, que oportunamente infecta a las plantas donde se han visto dañadas por, digamos, el mordisqueo de los insectos herbívoros. Lo extraordinario es el modo en que el parásito bacteriano lleva a cabo el ataque, mediante la construcción de un túnel a través del cual deposita un paquete de su propio material genético dentro de la célula vegetal. El paquete consta de un fragmento de ADN que se extrae cuidadosamente de un plásmido especial y luego se envuelve en una cubierta protectora antes de enviarlo a través del túnel. Una vez entregado el paquete de ADN, este se integra, como lo haría un ADN viral, en el ADN de la célula huésped. Sin embargo, a diferencia de un virus, y una vez que se ha alojado, este fragmento de ADN no fabrica más copias de sí mismo. En cambio, produce hormonas de crecimiento vegetales y proteínas especializadas que sirven de nutrientes a la bacteria, favoreciendo simultáneamente la división de las células vegetales y el crecimiento bacteriano y creando un circuito cerrado de intercomunicación positiva: las hormonas de crecimiento hacen que las células se multipliquen con más rapidez, y en cada división celular el ADN bacteriano invasor se copia conjuntamente con el de la célula huésped, de tal manera que se producen cada vez más nutrientes bacterianos y hormonas de crecimiento vegetales. La consecuencia de este frenesí de crecimiento incontrolado es la aparición en la planta de una masa

celular irregular, la agalla, que sirve a la bacteria como una especie de fábrica en la cual la planta se ve obligada a producir precisamente lo que necesita la bacteria, y cada vez en mayor cantidad. En lo que respecta a estrategias parasitarias, la del *Agrobacterium* es brillante: ha elevado la explotación de las plantas a una forma de arte.



Una planta con la enfermedad de las agallas causada por la *Agrobacterium tumefaciens*. El tumor que se ve es la ingeniosa forma que tiene la bacteria de asegurar que la planta produce lo que la bacteria necesita.

Durante la década de 1960, Mary-Dell Chilton en la Universidad de Washington, en Seattle, y Marc van Montagu y Jeff Schell en la Universidad de Gante, Bélgica, averiguaron los detalles del parasitismo del *Agrobacterium*. En la época en que el debate sobre el ADN recombinante estaba subiendo de tono en Asilomar y otros lugares, Chilton y sus colegas de Seattle señalaron posteriormente con ironía que al transferir ADN de una especie a otra sin la protección de una instalación de contención P4, el *Agrobacterium* estaba «actuando al margen de las directrices de los Institutos Nacionales de la Salud»[2].

Al poco tiempo, Chilton, van Montagu y Schell no eran los únicos entusiasmados con el *Agrobacterium*. A principios de la década de 1980, Monsanto, la misma compañía que había condenado el ataque de Rachel Carson a los pesticidas, comprendió que el *Agrobacterium* era algo más que una simple rareza biológica. Su curiosa forma de vida parasitaria podía contener la clave para introducir genes en plantas. Cuando Chilton se trasladó de Seattle a la Universidad de Washington en St. Louis, la patria chica de Monsanto, se encontró con que el interés de sus nuevos vecinos por su trabajo era más que pasajero. Puede que Monsanto hubiera tardado en interesarse por el *Agrobacterium*, pero tenía el dinero y los recursos para ponerse al día rápidamente. Poco tiempo después, el gigante químico estaba financiando a los laboratorios de Chilton y van Montagu/Schell a cambio de la promesa de que compartirían los hallazgos con su benefactor.

El éxito de Monsanto contó con la perspicacia de tres hombres: Rob Horsch, Steve Rogers y Robb Fraley, que se incorporaron a la compañía a principios de la década de 1980. Durante las dos décadas siguientes urdirían una revolución agrícola. A Horsch siempre «le encantó el olor de [la tierra], su calor» e incluso de niño siempre quiso «cultivar productos mejores que los que podía encontrar en la tienda de ultramarinos»[3]. Inmediatamente consideró que un trabajo en Monsanto era la oportunidad de perseguir ese sueño a lo grande. En contraste, Rogers, biólogo molecular de la Universidad de Indiana, desechó inicialmente la carta de invitación de la compañía contemplando la perspectiva de semejante trabajo como «venderse» a la industria. Sin embargo, cuando fue a visitarla descubrió no solo un ambiente de investigación muy activo, sino también abundancia de un elemento clave que siempre ha sido escaso en la investigación académica: dinero. Cambió de opinión. Desde muy pronto, Fraley había estado poseído por una visión a favor de la biotecnología agrícola. Llegó a la compañía

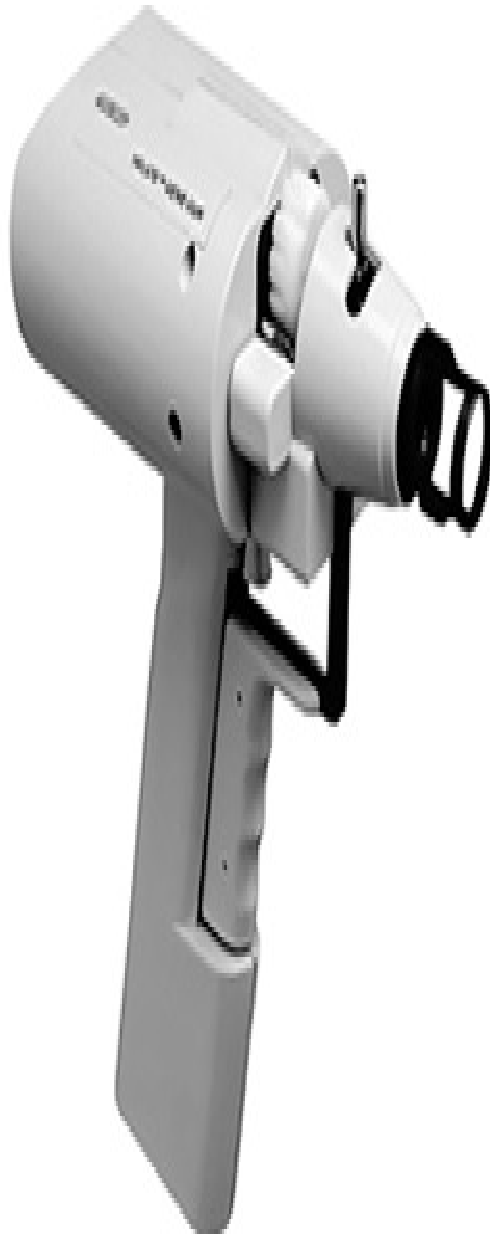
después de abordar a Ernie Jaworski, el ejecutivo cuya visión audaz había iniciado el programa biotecnológico de Monsanto. Jaworski no solo resultó ser un visionario sino también un patrón afable. No se molestó por su primer encuentro con el nuevo hombre en el Aeropuerto Logan de Boston, cuando Fraley anunció que una de sus metas era ocupar el puesto de trabajo de Jaworski.

Los tres grupos del *Agrobacterium* —el de Chilton, el de Van Montagu y Schell y el de Monsanto— consideraron la estrategia de la bacteria como una invitación a manipular la genética de las plantas. Para entonces no era difícil imaginar el uso de las herramientas habituales de cortar y pegar de la biología molecular para realizar la acción relativamente sencilla de insertar un gen a elección en el plásmido de *Agrobacterium* y transferirlo después a la célula vegetal. De ahí en adelante, cuando la bacteria genéticamente modificada infectara a un huésped, insertaría el gen elegido en el cromosoma de la célula vegetal. El *Agrobacterium* es un sistema de transferencia prefabricado para introducir ADN ajeno en las plantas, un ingeniero genético natural. En enero de 1983 se celebró un congreso en Miami que marcó un punto de inflexión; en él, Chilton, Horsch (por Monsanto) y Schell presentaron resultados independientes que confirmaban que el *Agrobacterium* estaba capacitado para la tarea. Y por entonces, cada uno de los tres grupos también había solicitado patentes sobre los métodos de alteración genética basados en el *Agrobacterium*. La de Schell estaba reconocida en Europa; pero una desavenencia entre Chilton y Monsanto en Estados Unidos seguiría su curso a través de los tribunales hasta el año 2000, cuando finalmente se concedió una patente a Chilton y su nuevo patrón, Syngenta. Pero habiendo visto ya una parte del espectáculo del Salvaje Oeste que constituyen las patentes de propiedad intelectual, uno no debería sorprenderse de oír que la historia no acaba ahí: durante una época, Monsanto persiguió una fusión con Syngenta de cuarenta y cinco mil millones de dólares. Pero en 2016, Bayer entró en escena y adquirió Monsanto en un impresionante acuerdo de sesenta y seis millones de dólares.

Al principio se creía que el *Agrobacterium* solo obraba su magia enrevesada en ciertas plantas. Entre estas no podíamos contar, qué lástima, el grupo agrícolamente importante que incluye cereales como el maíz, el trigo y el arroz. Sin embargo, desde que alumbró la ingeniería genética vegetal, el propio *Agrobacterium* ha sido el centro de atención de los ingenieros genéticos, y los adelantos técnicos han extendido su imperio incluso hasta las especies de cultivo más recalcitrantes. Antes de estas innovaciones teníamos que confiar en una forma bastante más desordenada, pero no menos eficaz, de introducir el ADN de

nuestra elección en una célula de maíz, trigo o arroz. El gen deseado se fija a partículas diminutas de oro o tungsteno que se disparan literalmente como si fueran balas dentro de la célula. La astucia está en disparar las partículas con la fuerza suficiente para que entren en la célula, pero no con tanta fuerza como para que salgan por el otro lado. El método carece de la elegancia del *Agrobacterium*, pero consigue hacer el trabajo.

Esta «pistola de genes» fue ideada por John Sanford en la Estación de Investigaciones Agrícolas de Cornell. Sanford, que optó por experimentar con cebollas debido a la conveniencia de sus grandes células, recuerda que la combinación de cebollas ajadas y pólvora hacía que su laboratorio oliera como una franquicia de McDonald's en un tiroteo. Las primeras reacciones a su idea fueron de incredulidad, pero en 1987 Sanford presentó su arma de fuego botánica en las páginas de *Nature*. Para 1990, los científicos habían logrado utilizar la pistola para disparar nuevos genes en el maíz, que, como alimento y como biocombustible, es el cultivo más importante de Estados Unidos y que solo en el año 2015 reportó cincuenta y dos mil millones de dólares.



«Pistola de genes» para disparar ADN dentro de las células vegetales.

Única entre las cosechas más importantes de Estados Unidos; el maíz se ha cultivado también durante mucho tiempo para la obtención de semillas. Históricamente, el negocio de las semillas era un callejón sin salida en lo económico: un agricultor te compra una semilla, pero para las siembras posteriores puede obtenerla de la cosecha que acaba de producir, de modo que no necesita comprar tu semilla de nuevo. En la década de 1920, las compañías estadounidenses de semillas de maíz solucionaron este problema al vender maíz

híbrido; cada híbrido era el resultado del cruce entre dos determinadas estirpes genéticas. El alto rendimiento característico del híbrido hace que resulte un aliciente para los agricultores. Debido a los mecanismos mendelianos de la reproducción, la estrategia de utilizar semillas de la propia cosecha (es decir, el producto de un cruzamiento híbrido $\times$ híbrido) fracasa, porque la mayoría de las semillas carecerán de esas características de alto rendimiento del híbrido original. Así, los agricultores deben volver cada año a la compañía en busca de un nuevo lote de semillas híbridas de alto rendimiento.



Cada verano, las compañías de maíz híbrido contratan un ejército de «desespiguilladores» para eliminar las flores masculinas, espiguillas, de las plantas del maíz. Esto impide la autopolinización, lo que asegura que las semillas producidas son verdaderamente híbridas —resultado del cruzamiento entre dos estirpes distintas—.

La mayor compañía estadounidense productora de semillas de maíz, DuPont Pioneer (anteriormente Pioneer Hi-Bred), ha sido durante mucho tiempo una institución en el Medio Oeste. Hoy día controla alrededor del 35 por ciento del mercado estadounidense de semillas de maíz, con unas ventas globales de siete mil millones de dólares en 2014. Fundada en 1926 por Henry Wallace, que llegó a convertirse en vicepresidente de Franklin D. Roosevelt, la compañía solía contratar cada verano a no menos de cuarenta mil alumnos de instituto para asegurar la integridad de su maíz híbrido. Las dos estirpes parentales se cultivaban en plantaciones vecinas, y luego los «desespiguilladores» eliminaban a mano las flores masculinas productoras de polen (espiguillas) de una de las dos estirpes antes de que madurasen. Por consiguiente, solo la otra podía servir de fuente de polen, de modo que todas las semillas producidas por la estirpe «desespiguillada» eran híbridas con toda seguridad. En la actualidad, la eliminación de las espiguillas sigue dando trabajo en verano a miles de personas: en 2014, Pioneer contrató a dieciséis mil temporeros para realizar la tarea.



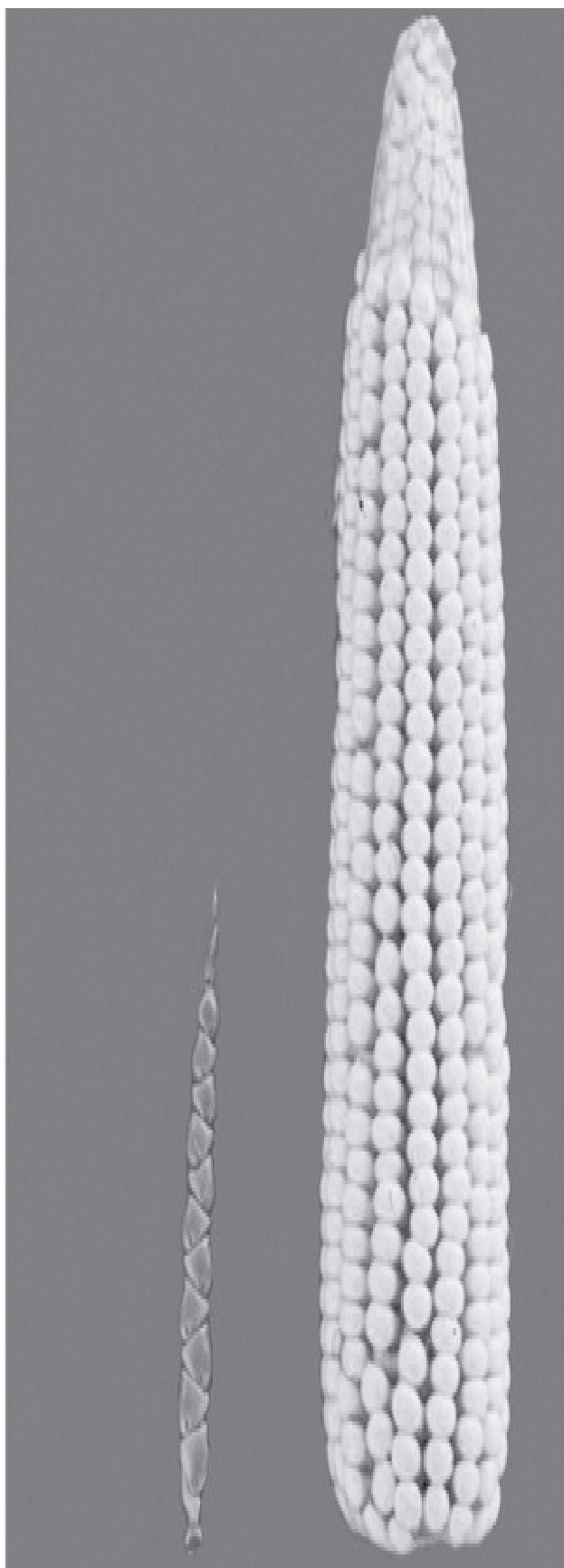
La cumbre del maíz en plena Guerra Fría: el líder soviético Jruschov acompañado del agricultor de Iowa Roswell Garst (a la derecha) en 1959.

Uno de los primeros clientes de Pioneer fue Roswell Garst, un agricultor de Iowa que, impresionado por los híbridos de Wallace, compró una licencia para vender semilla de maíz Pioneer. El 23 de septiembre de 1959, en uno de los momentos de menor hostilidad de la Guerra Fría, el líder soviético Nikita Jruschov visitó la granja de Garst para aprender más acerca del milagro agrícola estadounidense y del maíz híbrido que había detrás. El país que Stalin había dejado en herencia a Jruschov había descuidado la agricultura en aras de la industrialización, y el nuevo presidente estaba deseoso de llevar a cabo las reformas oportunas. En 1961, el gobierno Kennedy entrante aprobó la venta a los soviéticos de semillas de maíz, aperos agrícolas y fertilizantes, todo lo cual contribuyó a que la producción soviética de maíz se duplicara en solo dos años.

A medida que el debate sobre los alimentos GM se aviva a nuestro alrededor, es importante comprender que nuestra costumbre de tomar alimentos que han sido genéticamente modificados tiene realmente una antigüedad de miles de años. De hecho, tanto nuestros animales domésticos, origen de la carne que comemos, como las plantas de cultivo que nos suministran granos, frutas y verduras, están genéticamente muy alejadas de sus antepasados silvestres.

La agricultura no apareció de repente, completamente desarrollada, hace diez mil años. Por ejemplo, muchos de los antepasados silvestres de las plantas de cultivo ofrecían relativamente poco a los primeros agricultores: eran difíciles de cultivar y su producción era escasa. Para que la agricultura diera buenos resultados fue necesario modificarlos. Los primeros agricultores comprendieron que el que las características deseables se mantuvieran de generación en generación implicaba una modificación ingénita (nosotros diríamos «genética»). De este modo nuestros antepasados comenzaron el ingente programa de modificación genética. Y en ausencia de pistolas de genes y artilugios similares, la actividad dependía de una especie de selección artificial, según la cual los granjeros solo criaban aquellos individuos que presentaban los rasgos deseados —por ejemplo, las vacas que producían más leche—. En efecto, los granjeros hacían lo que hace la naturaleza en el curso de la selección natural: elegir de entre la gama de variaciones genéticas de las que disponían, con el fin de asegurarse de que la siguiente generación se enriqueciera con aquellas que se adaptaran mejor al consumo, en el caso de los granjeros, y a la supervivencia, en el caso de la naturaleza. La biotecnología nos ha ofrecido un modo de generar

las variaciones deseadas, de manera que no tenemos que esperar a que aparezcan de forma natural; no es, de por sí, más que el último de una serie de métodos que han sido utilizados para modificar genéticamente nuestros alimentos.



El efecto de siglos de selección artificial: el maíz y su antepasado silvestre teocinte (a la izquierda).

Las malas hierbas son difíciles de eliminar. Al igual que el cultivo cuyo crecimiento inhiben, también son plantas. ¿Cómo matar las malas hierbas sin matar el cultivo? Lo ideal sería que hubiera una especie de sistema selectivo mediante el cual todas las plantas que carecieran de una «marca protectora» (las malas hierbas, en este caso) fueran eliminadas, mientras que las que poseyeran la marca (el cultivo) no sufrieran daño. La ingeniería genética ha proporcionado a los granjeros y hortelanos precisamente un sistema semejante, la tecnología «Roundup Ready» de Monsanto. Roundup (el nombre químico es glifosato) es un herbicida de amplio espectro descubierto por John Franz que puede matar casi cualquier planta. Pero los científicos de Monsanto también han producido, mediante alteración genética, cultivos «Roundup Ready», que poseen una resistencia innata al herbicida y salen airosos al mismo tiempo que todas las malas hierbas a su alrededor muerden el polvo. La mayor parte de los cultivos de soja y de maíz de Estados Unidos son resistentes al glifosato. Por supuesto, a los intereses comerciales de la compañía les conviene que los agricultores que compren la semilla adaptada de Monsanto compren también su herbicida. Pero, en realidad, este planteamiento es también beneficioso para el medio ambiente. Normalmente, un agricultor debe utilizar una gama de herbicidas diferentes, cada uno de ellos tóxico para un grupo concreto de malas hierbas, pero seguro para el cultivo. Existen muchos grupos de malas hierbas potenciales contra los que tomar precauciones. El uso de un único herbicida para todas las malas hierbas de la creación reduce los niveles medioambientales de estos productos químicos. Además, el propio Roundup se degrada rápidamente en la tierra.

Pero, lamentablemente, las malas hierbas, igual que las bacterias y las células cancerígenas, son perfectamente capaces de desarrollar una resistencia genética a los agentes químicos extraños, y esto es exactamente lo que pasó a medida que se extendía el uso de Roundup (en 1996 se produjeron trece mil quinientas toneladas y más de ciento diez mil en 2012). A lo largo de esos años, malas hierbas como el amaranto y muchas otras especies desarrollaron una resistencia al Roundup mediante la amplificación del gen que codifica la EPSP sintasa, la enzima que es la diana del glifosato. «Aquellos días en que salíamos a rociarlo todo con Roundup dos veces al año se han acabado»[\[4\]](#), dice Mike Pietzyk, agricultor de Nebraska. Es posible que, por desgracia, este predecible final infeliz de la historia de Roundup no sea el último capítulo. Al mismo tiempo que los agricultores están volviendo a emplear herbicidas antiguos, más tóxicos, la

Organización Mundial de la Salud ha catalogado al glifosato como un «probable agente cancerígeno». La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos está reevaluando el Roundup por primera vez desde 1993. El movimiento contra la modificación genética, de forma nada sorprendente dado el historial de retórica inflamada y desinformación astutamente empaquetada que es típica del «debate» sobre los organismos genéticamente modificados (OGM), asegura que el Roundup es la causa potencial de todo tipo de enfermedades, desde el autismo y el TDAH hasta la intolerancia al gluten. Por su parte, Monsanto está haciendo retroceder por fin el alarmismo falaz con una web llamada *Just Plain False* («Totalmente falso»), que presenta argumentos en contra de los muchos mitos que rodean a la empresa y a los cultivos genéticamente modificados en general.

Las malas hierbas no son el único problema al que tienen que enfrentarse los agricultores. Desgraciadamente, el desarrollo de la agricultura supuso no solo una ventaja para nuestros antepasados, sino también para los insectos herbívoros. Imaginemos que somos insectos que se alimentan de trigo y hierbas silvestres afines. Hubo una época, hace miles de años, en que teníamos que buscar el alimento por todas partes. Entonces llegó la agricultura y los hombres empezaron convenientemente a disponer nuestra comida en enormes plantaciones. No es de extrañar que haya que defender los cultivos del ataque de los insectos. Al menos desde el punto de vista de la eliminación, los insectos plantean menos dificultades que las malas hierbas, porque es posible inventar venenos cuyo blanco sean los animales, no las plantas. El problema es que los humanos y otras criaturas que valoramos son también animales.

El alcance total de los riesgos que entraña el uso de pesticidas no se manifestó hasta que Rachel Carson los documentó por primera vez. El impacto medioambiental de los pesticidas de larga duración que contienen cloro, como el DDT (prohibidos en Europa y Norteamérica desde 1972), ha sido devastador. Además, existe el peligro de que nuestros alimentos acaben conteniendo residuos de estos pesticidas. Si bien es posible que estos productos químicos no sean letales en pequeñas dosis —al fin y al cabo se diseñaron para matar animales de los que nos separa una considerable distancia evolutiva—, sigue preocupando el hecho de que puedan tener efectos mutagénicos que acaben por producir cánceres humanos y defectos de nacimiento. Una alternativa al DDT llegó en forma de un grupo de pesticidas organofosforados, como el paratión. Tienen a su favor que se descomponen rápidamente una vez aplicados y no persisten en el medio ambiente. Pero, por otra parte, son incluso mucho más tóxicos que el DDT; por ejemplo, el gas nervioso sarín utilizado en el ataque terrorista al metro de Tokio en 1995 forma parte del grupo de los organofosfatos.

Las soluciones que utilizan las propias sustancias químicas de la naturaleza

han tenido también un efecto contraproducente. A mediados de la década de 1960, por ejemplo, las compañías químicas empezaron a crear versiones sintéticas de un insecticida natural, la piretrina, obtenidas a partir de un pequeño crisantemo semejante a la margarita. Estos insecticidas sintéticos ayudaron a mantener a raya las plagas de las granjas durante más de una década hasta que, como era de esperar, su uso generalizado condujo a la aparición de poblaciones de insectos resistentes. Sin embargo, lo más preocupante es que la piretrina, aun siendo natural, no es necesariamente buena para los humanos; en realidad, como muchas sustancias derivadas de las plantas, puede ser bastante tóxica. Los experimentos con piretrina en ratas han producido síntomas parecidos a los del Parkinson, y los epidemiólogos han observado que la incidencia de esta enfermedad es más elevada en ambientes rurales que en urbanos. En conjunto — y hay escasez de datos fidedignos—, la Agencia de Protección Medioambiental (EPA, Environmental Protection Agency) estima que cada año puede haber entre diez mil y veinte mil enfermedades relacionadas con los pesticidas entre los granjeros estadounidenses.

Los agricultores que se dedican a los cultivos orgánicos han tenido siempre sus argucias para evitar los pesticidas. Un ingenioso método cuenta con una toxina obtenida de una bacteria —o a menudo con la propia bacteria— para proteger las plantas de los insectos. El *Bacillus thuringiensis* (Bt) ataca de forma natural las células intestinales de los insectos, dándose un festín de los nutrientes liberados por las células dañadas. Los intestinos de los insectos expuestos a la bacteria se paralizan causando la muerte de las criaturas por el efecto combinado de la inanición y el deterioro del tejido. Fue identificado por primera vez en 1901, cuando diezmo la población de gusanos de seda de Japón. El *Bacillus thuringiensis* no se denominó así hasta 1911, durante un brote entre las polillas de la harina en Turingia, Alemania. Se utilizó por primera vez como pesticida en Francia en 1938. Al principio se creía que solo actuaba contra las larvas de los lepidópteros (polillas/mariposas), pero diferentes cepas han resultado eficaces en larvas de escarabajos y moscas. Lo mejor de todo es que la bacteria es específica de insectos: la mayoría de los intestinos animales son ácidos (es decir, de pH bajo), pero el intestino de las larvas de insectos es sumamente alcalino (pH elevado), precisamente el entorno en el que se activa la toxina nociva Bt.

En la era de la tecnología del ADN recombinante, el éxito del *Bacillus thuringiensis* como pesticida ha inspirado a los ingenieros genéticos. ¿Qué pasaría si en lugar de aplicar indiscriminadamente la bacteria a los cultivos se lograra introducir el gen de la toxina Bt en el genoma de las plantas de cultivo? El agricultor no necesitaría rociar nunca más sus cultivos porque cada bocado de la planta sería mortal para el insecto que lo ingiriera (e inofensivo para nosotros).

El método tiene, al menos, dos ventajas claras sobre el rociado tradicional de pesticidas. En primer lugar, solo los insectos que se comen el cultivo estarán expuestos al pesticida; los que no se lo comen no sufren daño, como sí lo sufrirían si la aplicación fuera externa. En segundo lugar, el hecho de implantar el gen de la toxina Bt en el genoma de la planta supone que cada una de sus células la va a producir (habitualmente, los pesticidas tradicionales se aplican solo a las hojas y el tallo). Y de este modo, los bichos que se alimentan de las raíces o que perforan los tejidos vegetales, y que antes eran inmunes a los pesticidas de aplicación externa, ahora también están condenados a una muerte por Bt.

Hoy tenemos una gama completa de cultivos de diseño Bt, entre los que figuran el maíz Bt, la patata Bt, el algodón Bt y la soja Bt, y el efecto neto ha sido que el uso de pesticidas se ha reducido enormemente. En 1995, los cultivadores de algodón del delta del Mississippi rociaban sus campos un promedio de 4,5 veces por temporada. Justo un año después, cuando el algodón Bt se hizo popular, ese promedio cayó a 2,5 veces en todas las granjas, incluidas las que plantaban variedades de algodón que no eran Bt. Se calcula que desde 1996 el resultado de utilizar cultivos Bt ha sido una reducción anual de nueve millones de litros de pesticidas en Estados Unidos. Últimamente no he visitado la tierra del algodón, pero apostaría a que las vallas publicitarias ya no pregonan los insecticidas químicos; en realidad, sospecho que es más probable que vuelvan los anuncios de escapadas a Birmania que los de pesticidas. Y asimismo, otros países están empezando a sacar provecho: la siembra de algodón Bt en India y China ha reducido el uso de pesticidas en miles de toneladas.



Algodón Bt: el algodón modificado mediante ingeniería genética para que produzca la toxina insecticida Bt (a la derecha) prospera, mientras que una plaga de insectos ha echado a perder un cultivo (izquierda) que no la produce.

La biotecnología también ha fortalecido las plantas frente a otros enemigos tradicionales, una forma sorprendente de prevención de enfermedades parecida someramente a las vacunas. A nuestros hijos les inyectamos formas suaves de diversos patógenos para inducir una respuesta inmune que les protegerá contra la infección cuando posteriormente se vean expuestos a la enfermedad. Lo extraordinario es que cuando una planta, que no posee un sistema inmunológico propiamente dicho, ha sido expuesta a un virus en particular, a menudo se hace resistente a otras cepas del mismo virus. En la Universidad de Washington en St. Louis, Roger Beachy comprendió que este fenómeno de «protección cruzada» podría permitir a los ingenieros genéticos «inmunizar» las plantas contra las enfermedades que las amenazan. Trató de insertar el gen de la cubierta proteica del virus en las plantas para ver si ello podía inducir la protección cruzada sin una exposición al propio virus. Pues sí, lo hizo. La presencia en la célula de la proteína de la cubierta viral impide en cierto modo que los virus invasores se apoderen de la célula.

El método de Beachy salvó el comercio de la papaya hawaiana. Entre 1993 y 1997, la producción de papaya descendió un 40 por ciento a raíz de la invasión de un virus: una de las principales industrias de la isla se vio de este modo amenazada de extinción. Insertando el gen correspondiente a una parte de la proteína de la cubierta del virus en el genoma de la papaya, los científicos lograron crear plantas resistentes a los ataques del virus. Las papayas de Hawai sobrevivieron para ver un nuevo amanecer.

Los científicos de Monsanto aplicaron el mismo método inocuo para combatir una enfermedad común causada por el virus X de la patata (los nombres de los virus de la patata son muy poco imaginativos. Existe también un virus Y). Desgraciadamente, McDonald's y otras grandes sociedades del negocio de las hamburguesas temían que el uso de tales patatas modificadas acarrearía boicots organizados por los opositores a los alimentos GM. En consecuencia, las patatas fritas que sirven ahora cuestan más de lo que debieran.

La naturaleza concibió sistemas de defensa internos cientos de millones de años antes de que los ingenieros genéticos humanos empezaran a insertar genes Bt en las plantas de cultivo. Los bioquímicos distinguen una clase entera de sustancias vegetales, llamadas productos secundarios, que no participan en el metabolismo

general de la planta. Antes bien, son producidas para protegerla contra los herbívoros y otros supuestos agresores. En realidad, una planta corriente está saturada de toxinas químicas creadas por la evolución. A lo largo de los tiempos, la selección natural ha favorecido comprensiblemente a aquellas plantas que contienen la gama más peligrosa de productos secundarios porque son las menos vulnerables al daño de los herbívoros. De hecho, muchas de las sustancias que los hombres han aprendido a extraer de las plantas para su uso como medicina (la digitalis de la planta del mismo nombre, que, usada en dosis precisas, puede servir de tratamiento para los pacientes que sufren del corazón), estimulantes (la cocaína de la coca) o pesticidas (la piretrina de los crisantemos), pertenecen a esta clase de productos secundarios. Estas sustancias, venenosas para los enemigos naturales de la planta, constituyen la respuesta defensiva de esta a través de una meticulosa evolución.

Bruce Ames, que inventó la prueba que lleva su nombre, un método muy fidedigno para determinar si una sustancia concreta es cancerígena o no, ha observado que los productos químicos naturales de nuestros alimentos son tan letales como los productos químicos nocivos que nos preocupan. Refiriéndose a las pruebas en ratas, pone el ejemplo del café:

Hay más cancerígenos para los roedores en una taza de café que los residuos de pesticidas que puedas recibir en un año [...]. Y ello muestra precisamente nuestro doble rasero: si es sintético nos inquieta realmente muchísimo, y si es natural no nos preocupa.

Las furanocumarinas forman parte de un ingenioso conjunto de defensas químicas constituidas por un grupo de sustancias que se vuelven tóxicas únicamente cuando se exponen directamente a la luz ultravioleta. Mediante esta adaptación natural, las toxinas se activan solo cuando un herbívoro empieza a mordisquear las plantas, reventando las células y exponiendo su contenido a la luz solar. Las furanocumarinas presentes en la piel de las limas fueron las responsables de una curiosa epidemia que brotó en un centro de vacaciones del Club Med en el Caribe en la década de 1980. Los huéspedes que habían participado en un juego que consistía en pasarse una lima de uno a otro sin utilizar las manos, los pies, los brazos o la cabeza se vieron afectados de un desagradable sarpullido en los muslos. A la brillante luz solar caribeña, las furanocumarinas activadas de las mortificadas limas habían infligido una venganza terrible en numerosos muslos.

Las plantas y los herbívoros están envueltos en una carrera armamentista evolutiva: la naturaleza selecciona plantas para que sean aún más tóxicas, y herbívoros para que sean todavía más eficaces a la hora de eliminar el veneno de

las sustancias defensivas de las plantas al mismo tiempo que metabolizan las nutritivas. Frente a las furanocumarinas, algunos herbívoros han desarrollado unas medidas preventivas inteligentes. Cierta especie de orugas, por ejemplo, se enrollan en una hoja antes de empezar a mordisquearla. La luz solar no penetra en los confines sombríos de su hoja enrollada y de este modo las furanocumarinas no se activan.

El hecho de añadir un gen Bt específico a las plantas de cultivo es simplemente una forma que la especie humana, como parte interesada, tiene de echar una mano a las plantas en su carrera armamentista evolutiva. Sin embargo, no debería sorprendernos ver que los insectos nocivos finalmente desarrollan una resistencia a esa toxina en particular. Al fin y al cabo, semejante respuesta es la siguiente etapa del viejo conflicto. Cuando ocurra, los agricultores hallarán probablemente que la multiplicidad de estirpes de toxina Bt existentes puede proporcionarles otra salida más del círculo vicioso evolutivo: a medida que la resistencia a una estirpe se vuelva común, pueden simplemente plantar cultivos que lleven dentro una estirpe alternativa de Bt.

Además de defender una planta contra sus enemigos, la biotecnología puede ayudar también a llevar al mercado un producto más apetecible. Lamentablemente, es posible que a veces los biotecnólogos más inteligentes no logren ver el bosque a causa de los árboles (o la cosecha a causa de los frutos). Eso le ocurrió a Calgene, una compañía innovadora con base en California. En 1994, Calgene mereció el honor de producir el primer producto GM en alcanzar los anaqueles de los supermercados. Calgene había sido capaz de resolver un problema importante en relación con el cultivo de los tomates: cómo llevar al mercado frutos maduros en lugar de recolectarlos cuando todavía estaban verdes, como era habitual. Pero con su triunfo técnico olvidaron lo fundamental: su tomate, denominado «Flavr-Savr»⁽¹⁶⁾ con bastante poca fortuna, ni era sabroso ni lo bastante barato para tener éxito. Y así fue como esos tomates tuvieron el honor añadido de ser uno de los primeros productos GM en desaparecer de los anaqueles de los supermercados.

Con todo, la tecnología era ingeniosa. La maduración del tomate se acompaña de forma natural de un reblandecimiento gracias al gen que codifica una enzima llamada poligalacturonasa (PG), que ablanda el fruto al romper las paredes de las células. Como los tomates blandos no soportan bien los viajes, lo habitual es coger el fruto cuando todavía está verde (y duro) y luego darle el color rojo usando gas etileno, un agente que lo hace madurar. Los investigadores de Calgene creyeron que la inhibición del gen *PG* daría como resultado un fruto que aun después de madurar en la mata se mantuviera duro durante más tiempo. Insertaron una copia inversa del gen *PG* que, debido a las afinidades entre pares

de bases complementarias, tenía el efecto de hacer que el ARN producido por el propio gen *PG* se «uniera» al ARN producido por el gen inverso, neutralizando de este modo la capacidad del primero para crear la enzima reblandecedora. La falta de función del gen *PG* significaba que el tomate se mantenía más duro, y de ese modo fue posible, en principio, distribuir tomates más frescos y maduros a los supermercados. Si bien Calgene triunfó con su magia molecular, infravaloró las complicaciones del cultivo básico de tomates (como comentó un agricultor contratado por la compañía: «Ponga a un biólogo molecular en una granja y se morirá de hambre»)[5]. La clase de tomate que Calgene había elegido para mejorar fue una especialmente blanda e insípida: simplemente no había mucho sabor que preservar, y no digamos aroma. El tomate fue un triunfo tecnológico, pero un fracaso comercial.

En conjunto, puede que la aportación de la tecnología vegetal potencialmente más importante para el bienestar humano suponga mejorar el perfil nutritivo de las plantas de cultivo, lo que compensaría sus deficiencias naturales como fuentes de alimentación. Puesto que lo normal es que las plantas contengan pocos aminoácidos esenciales para la vida humana, aquellos que toman una dieta puramente vegetariana, entre los que podemos contar una gran parte del mundo en vías de desarrollo, es posible que padezcan deficiencias de aminoácidos. La ingeniería genética puede asegurar que los cultivos contengan un surtido de nutrientes más completo, entre ellos los aminoácidos, que las versiones sin modificar que, de otro modo, serían las que se cultivarían y comerían en esas partes del mundo.

Por poner un ejemplo, en 1992 la UNICEF estimó que unos ciento veinticuatro millones de niños de todo el mundo tenían una grave deficiencia de vitamina A. Como consecuencia, casi medio millón de casos de ceguera infantil se producen cada año; incluso muchos de estos niños morirán por falta de dicha vitamina. Al hecho de que el arroz no contiene ni vitamina A ni sus precursores bioquímicos se suma que estas poblaciones deficitarias se concentran en las partes del mundo donde el arroz es el elemento principal de la dieta.

Un esfuerzo internacional, financiado en gran parte por la Fundación Rockefeller (una organización sin ánimo de lucro y protegida por lo tanto de las acusaciones dirigidas a menudo contra los productores de alimentos GM), ha creado lo que ha venido a llamarse «arroz dorado». Aunque este arroz no contiene vitamina A por sí mismo, produce un precursor fundamental, el beta-caroteno (que da a las zanahorias su brillante color anaranjado y al arroz dorado el tono naranja más pálido que inspiró su nombre). Sin embargo, como muy bien saben los que participan en la ayuda humanitaria, la desnutrición puede ser más compleja que una simple deficiencia: la absorción de los precursores de la

vitamina A en el intestino se realiza mejor en presencia de grasa, pero los desnutridos para quienes se concibió el arroz dorado con el fin de ayudarles tienen una dieta poco o nada grasa. No obstante, el arroz dorado representa al menos un paso en la buena dirección. Aquí es donde vemos la gran promesa que ofrece la agricultura GM para disminuir el sufrimiento humano, una solución tecnológica para un problema social.

Estamos simplemente al comienzo de una gran revolución, la de las plantas GM, que apenas comienza a asomarse al asombroso abanico de aplicaciones potenciales. Aparte de ofrecer nutrientes donde hacen falta, puede que algún día las plantas contengan también la clave para la distribución de proteínas vacunales administradas por vía oral. Por el mero hecho de obtener mediante ingeniería genética un plátano que produzca, digamos, la proteína vacunal de la polio —que permanecería intacta en la fruta, la cual soporta bien los viajes y se come cruda la mayoría de las veces—, algún día podríamos distribuir la vacuna en las partes del mundo que carecen de una infraestructura sanitaria pública. Las plantas pueden servir también para propósitos menos vitales pero todavía enormemente útiles. Por ejemplo, una compañía ha logrado inducir a las plantas de algodón a producir un tipo de poliéster, creando con ello una mezcla algodón-poliéster natural. Con semejante potencial para reducir nuestra dependencia de los procesos químicos de fabricación (de los cuales la del poliéster no es más que uno de ellos) y la contaminación que producen sus productos secundarios, la ingeniería genética vegetal proporcionará formas hasta ahora inimaginables de preservar el medio ambiente.

Monsanto se hizo definitivamente con el liderato de los alimentos GM, pero naturalmente su primacía se ha visto disputada. La compañía farmacéutica alemana Hoechst (ahora Bayer Crop Science) creó su propio producto equivalente al Roundup, un herbicida llamado Basta (o Liberty en Estados Unidos), con el cual comercializaron cultivos «LibertyLink» modificados mediante ingeniería genética para ser más resistentes. Otro gigante farmacéutico europeo, Aventis, produjo una versión de maíz Bt denominada «Starlink».

Pero Monsanto, que pretendía sacar provecho de ser la más importante, trató de influir agresivamente en las grandes compañías de semillas, sobre todo Pioneer, para que compraran los derechos de sus productos. Sin embargo, Pioneer seguía dedicado a sus métodos de hibridación del maíz instituidos desde hacía mucho tiempo, así que su respuesta al ardiente galanteo fue de una frialdad frustrante. En los pactos realizados en 1992 y 1993 Monsanto pareció no dar pie con bola cuando solo fue capaz de exigir al gigante de las semillas unos

miserables quinientos mil dólares por los derechos de la semilla de soja Roundup Ready y treinta y ocho millones de dólares por el maíz Bt. Cuando Robert Shapiro se convirtió en consejero delegado de Monsanto, se propuso reparar esta derrota colocando a la compañía en una situación de dominio total del mercado de semillas. Para empezar, acometió el viejo problema de los agricultores que utilizan la semilla de la cosecha del año anterior para replantar antes que pagar una segunda vez a la compañía de semillas, algo que no era bueno para el negocio. La solución híbrida, que dio tan buenos resultados en el caso del maíz, era impracticable en el de otros cultivos. Por lo tanto, Shapiro propuso que los agricultores que utilizaran la semilla Bt firmaran un «acuerdo tecnológico» con Monsanto que les obligaba tanto a pagar por usar el gen como a abstenerse de replantar con semillas generadas por sus propios cultivos. Lo que Shapiro había tramado se tradujo en un modo enormemente eficaz de hacer que la comunidad agrícola sintiera verdadera aversión por Monsanto.

Shapiro era un consejero delegado inverosímil para una compañía agroquímica del medio oeste. Cuando trabajaba de abogado en el grupo farmacéutico Searle, tuvo la feliz idea comercial equivalente al «¡Eureka!» de la ciencia. Shapiro exigió a Pepsi y Coca-Cola que pusieran el nombre de la marca del edulcorante químico de Searle en sus envases de refrescos bajos en calorías, lo que hizo que NutraSweet se considerase sinónimo de un estilo de vida hipocalórico. En 1985, Monsanto adquirió Searle y Shapiro empezó a subir peldaños en la escala empresarial de la compañía matriz. Naturalmente, una vez que fue nombrado consejero delegado, Mr. NutraSweet tuvo que demostrar que no era hombre de una sola idea y que tenía más triunfos en la mano.

En el bienio 1997-1998, Monsanto gastó la friolera de ocho mil millones de dólares en la compra de algunas de las principales compañías de semillas, entre ellas Dekalb, el rival más importante de Pioneer, conforme al proyecto de Shapiro de convertir Monsanto en la Microsoft de las semillas. Una de las que pretendía comprar, la Delta and Pine Land Company, controlaba el 70 por ciento del mercado estadounidense de semillas de algodón. Delta and Pine poseía también los derechos de una interesante innovación biotecnológica descubierta en el laboratorio de investigación del Ministerio de Agricultura de Estados Unidos en Lubbock, Texas: una técnica destinada a impedir que un cultivo produzca semillas fértiles. La ingeniosa argucia molecular supone llevar a cabo una serie de modificaciones genéticas en la semilla antes de vendérsela al agricultor. El cultivo se desarrolla normalmente pero produce semillas incapaces de germinar. En esto se hallaba la verdadera clave para ganar dinero en el negocio de las semillas. Los agricultores tendrían que volver cada año a la compañía de semillas.

Aunque en principio pueda parecer contraproducente y en cierto sentido incongruente, la semilla estéril representa en realidad un beneficio general a largo plazo para la agricultura. Si los agricultores compran semilla cada año (como hacen de todas formas en el caso del maíz híbrido), entonces la mejora económica de la producción de semillas fomenta el desarrollo de nuevas (y mejores) variedades. Las formas corrientes (fértils) siempre estarán a disposición de aquellos que las deseen. Los agricultores solo comprarían la clase estéril si el rendimiento y otras características que les importan fueran superiores. En resumen, si bien la tecnología que produce semillas estériles bloquea una alternativa, proporciona a los agricultores más y mejores opciones de semillas.

En el caso de Monsanto, sin embargo, esta tecnología precipitó un desastre en sus relaciones públicas. Los activistas la apodaron el «gen terminator». Evocaban una visión del agricultor oprimido del tercer mundo, acostumbrado tradicionalmente a depender de su última cosecha para disponer de semillas con las que sembrar la nueva. De repente se encuentra con que sus propias semillas son inútiles; no tendrá más remedio que volver a la codiciosa multinacional y, al igual que Oliver Twist, solicitar más de un modo patético. Monsanto dio marcha atrás, un humillado Shapiro repudió la tecnología públicamente, y hoy en día el gen terminator sigue sin utilizarse. Monsanto asegura que mantiene su compromiso de no comercializar tecnología de semillas estériles en los cultivos destinados a la alimentación.

Gran parte de la hostilidad hacia los alimentos GM, como vimos en el capítulo anterior en relación con la hormona de crecimiento bovina, ha sido orquestada por alarmistas profesionales como Jeremy Rifkin. Su equivalente en el Reino Unido, Lord Peter Melchett, fue igualmente eficaz hasta que perdió credibilidad en el movimiento medioambiental al dejar Greenpeace para incorporarse a una empresa de relaciones públicas que en el pasado había trabajado para Monsanto. Es posible que el estilo de Rifkin, hijo de un fabricante de bolsas de plástico de Chicago que logró una posición por su propio esfuerzo, difiera del de Melchett, de excelente familia y antiguo alumno de Eton; pero ambos comparten la visión de que la América corporativa es una fuerza aplastante que conspira contra el hombre común indefenso y se opone a él.

Las actitudes fácilmente previsibles y políticamente cobardes cuando se han visto enfrentadas a estas nuevas tecnologías e incluso la incompetencia científica típica de los organismos reguladores oficiales —en Estados Unidos la FDA y la EPA— tampoco han ayudado a un buen recibimiento de los alimentos GM. Roger

Beachy, que identificó por primera vez el fenómeno de la «protección cruzada» que salvó de la ruina a los cultivadores hawaianos de papaya, recuerda cómo reaccionó la EPA ante su importante descubrimiento:

Ingenuo de mí, pensé que la obtención de plantas resistentes a los virus a fin de reducir el uso de insecticidas se contemplaría como un adelanto positivo. Sin embargo, la EPA dijo básicamente: «Si se utiliza un gen que protege a la planta de un virus, que es una peste, ese gen puede considerarse un pesticida». De modo que la EPA consideraba que las plantas genéticamente transformadas contenían pesticidas. La clave de la historia es que el constante desarrollo de las ciencias genéticas y la biotecnología en cierto modo pilló de sorpresa a los organismos federales. Estos no tenían los conocimientos ni la experiencia para regular las nuevas variedades de plantas de cultivo que se estaban obteniendo, y tampoco tenían los conocimientos para regular el impacto medioambiental de los cultivos transgénicos en la agricultura[6].

Un ejemplo aún más notorio de la incapacidad de los reguladores gubernamentales se produjo en el llamado episodio Starlink. Starlink, una variedad de maíz Bt producida por la multinacional europea Aventis, tuvo problemas con la EPA cuando se descubrió que su proteína Bt no se degradaba tan fácilmente como otras proteínas Bt en un entorno ácido como el del estómago humano. Por lo tanto, comer maíz Starlink podría producir, en principio, una reacción alérgica, aunque nunca hubo pruebas de que realmente lo hiciera. La EPA tuvo sus dudas. Finalmente, decidió aprobar la Starlink como alimento para el ganado, pero no para el consumo humano. Y de este modo, la presencia de una sola molécula de Starlink en un producto alimenticio constituía, según las regulaciones absolutamente intolerantes de la EPA, una contaminación ilegal. Los agricultores cultivaban maíz Starlink y no Starlink uno al lado del otro, e inevitablemente los cultivos de maíz que no era Starlink se contaminaban: era suficiente con que una sola planta Starlink se hubiera introducido inadvertidamente en la cosecha de campos enteros de las que no lo eran. Como era de esperar, la Starlink empezó a aparecer en los productos alimenticios. Las cantidades absolutas eran minúsculas, pero la prueba genética para detectar la presencia de Starlink es supersensible. A finales de septiembre de 2000, Kraft Foods empezó a retirar las tortillas de maíz para hacer tacos por juzgar que estaban contaminadas de Starlink, y una semana después Aventis inició un programa de recompra para recuperar las semillas Starlink de los agricultores que las habían comprado. El coste estimado de este programa de «limpieza» fue de cien millones de dólares.

Solo cabe culpar de esta debacle al celo excesivo y a la irracionalidad de la EPA. Autorizar el uso del maíz para un propósito (alimentación animal) y no para otro (consumo humano), y luego exigir una pureza absoluta en los alimentos es, como resulta ampliamente patente ahora, absurdo. Seamos claros: si la

«contaminación» se define como la presencia de una sola molécula de una sustancia extraña, entonces ¡cada bocado de nuestros alimentos está contaminado! Con plomo, con DDT, con toxinas bacterianas y un montón de otras cosas espeluznantes. Lo que importa, desde el punto de vista de la salud pública, son los porcentajes de concentración de estas sustancias, que pueden oscilar entre los insignificantes y los mortales. Un requisito razonable que debe ser considerado para calificar algo de contaminante es que existan al menos unas pruebas mínimas de detrimento demostrable de la salud. No se ha demostrado nunca que Starlink haya perjudicado a nadie, ni siquiera a una rata de laboratorio. El único resultado positivo de este episodio absolutamente lamentable ha sido un cambio en la política de la EPA anulando las autorizaciones «divididas»: de ahora en adelante, un producto agrícola será aprobado para todo uso relacionado o no con la alimentación.

El hecho de que el grupo de presión contra los alimentos GM sea más poderoso en Europa no es casual. Los europeos, sobre todo los británicos, tienen buenas razones tanto para recelar de lo que contienen sus alimentos como para desconfiar de lo que les han contado al respecto. En 1984, un granjero del sur de Inglaterra observó por primera vez que una de sus vacas se comportaba de una manera extraña; para 1993, cien mil vacas británicas habían muerto de una enfermedad cerebral, la encefalopatía espongiforme bovina (BSE, *bovine spongiform encephalopathy*), comúnmente conocida como enfermedad de las vacas locas. Los ministros del gobierno se apresuraron a asegurar al público que la enfermedad la transmitía probablemente el pienso para vacas obtenido de restos de animales sacrificados, pero que no era transmisible a los hombres. Para febrero de 2002, ciento seis británicos habían muerto de una variante humana de la BSE. Se habían infectado comiendo carne contaminada de la BSE.

La inseguridad y la desconfianza generadas por la BSE eran tan grandes que se extendieron a la discusión sobre los alimentos GM, a los que la prensa británica apodó «Frankenfoods»[\(17\)](#). Tal como anunció Amigos de la Tierra en un comunicado de prensa en abril de 1997, «Después de la BSE, uno podría pensar que la industria alimentaria sería lo bastante lista para no hacer tragar a la gente ingredientes “ocultos”»[\[7\]](#). Pero, más o menos, eso es exactamente lo que Monsanto estaba planeando hacer en Europa. La campaña en contra de los alimentos GM no dejó de ser simplemente una distracción pasajera ya que la dirección siguió adelante con sus planes de llevar los productos GM a los anaqueles de los supermercados europeos. Iba a resultar un grave error de cálculo: durante 1998, la reacción de los consumidores cobró ímpetu. Los

redactores de titulares de los periódicos sensacionalistas británicos pudieron despacharse a gusto: «Los alimentos GM están jugando con la naturaleza: si el cáncer es el único efecto secundario seremos afortunados»; «El asombroso fraude del gigante de los alimentos GM»; «Cultivos mutantes». La defensa displicente del primer ministro Tony Blair solo provocó el desdén de los tabloides: «El Primer Monstruo; las palabras de Blair causan indignación: yo tomo alimentos Frankenstein y son seguros». En marzo de 1999, la cadena británica de supermercados Marks and Spencer anunció que no tendría productos de alimentación GM, y los sueños biotecnológicos de Monsanto en Europa pronto se vieron en peligro. Como era de esperar, otros pequeños comerciantes del ramo de la alimentación tomaron medidas parecidas: era lógico mostrar una gran sensibilidad hacia las preocupaciones de los consumidores, y no tenía ni pies ni cabeza jugárselo todo en defensa de una multinacional estadounidense impopular.

Más o menos por esta época turbulenta de la Frankenfood en Europa, empezaron a circular noticias de que el gen terminator y las plantas de Monsanto dominaban el mercado mundial de semillas. Como gran parte de la oposición estaba organizada por grupos medioambientales, los esfuerzos de la compañía por defenderse se veían secuestrados por su propio pasado, pues dados sus comienzos como productor de pesticidas, Monsanto se mostraba reacia a abjurar explícitamente de estos productos químicos por su consideración de riesgo medioambiental. Con todo, una de las mayores virtudes de las tecnologías Roundup Ready y Bt es la medida en que reducen la necesidad de insecticidas y herbicidas. Desde la década de 1950, la línea oficial de la industria había sido que el uso correcto de pesticidas adecuados no perjudicaba ni al medio ambiente ni a los agricultores que los aplicaban: Monsanto seguía sin poder aceptar que Rachel Carson hubiera estado en lo cierto desde el principio. Incapaz de condenar los pesticidas y venderlos simultáneamente, la compañía no pudo utilizar uno de los argumentos más convincentes en defensa del uso de la biotecnología en agricultura.

Monsanto nunca logró superar este desdichado momento. En abril de 2000, la compañía se fusionó, pero su socio, el gigante farmacéutico Pharmacia & Upjohn, estaba interesado ante todo en adquirir Searle, la división de fármacos de Monsanto. Posteriormente, la actividad agrícola se separó como una entidad independiente y hoy en día todavía existe bajo el nombre de Monsanto. Si bien el problema de imagen de la empresa probablemente sigue existiendo, el negocio ha prosperado. Ha reclamado su lugar como el primer proveedor de semillas del mundo y líder de la tecnología de la modificación genética. La empresa fue elegida Empresa *Forbes* del Año en 2009 y en 2015 aumentó su capitalización

hasta casi los cincuenta mil millones de dólares. «Los agricultores votan de primavera en primavera», afirma el consejero delegado Hugh Grant. «Si haces un buen trabajo, te invitan a volver.»[8] La adquisición de Monsanto por Bayer, anunciada en 2016, es la mayor operación de compra de una empresa en toda la historia.

El debate de los alimentos GM ha combinado dos problemas diferentes. En primer lugar, las cuestiones puramente científicas de si los alimentos GM plantean una amenaza para nuestra salud o el medio ambiente. En segundo lugar, existen cuestiones económicas y políticas centradas en las prácticas agresivas de las compañías multinacionales y los efectos de la globalización. Pero una valoración significativa del alimento GM debería basarse en consideraciones científicas, no políticas ni económicas. No obstante, examinemos algunas de las afirmaciones más comunes.

No es natural. Prácticamente ningún ser humano, excepto los poquísimos y auténticos cazadores-recolectores que quedan, toma una dieta estrictamente «natural». Con permiso del príncipe Carlos, que en 1998 hizo la famosa declaración de que «esta clase de modificación genética introduce a la humanidad en unos reinos que pertenecen a Dios»[9], nuestros antepasados han estado jugueteando en estos reinos durante siglos.

Los agricultores primitivos cruzaban a menudo especies diferentes creando unas enteramente nuevas sin equivalentes directos en la naturaleza. El trigo, por ejemplo, es el resultado de una serie de cruzamientos. El trigo carraón es un precursor natural, que cruzado con una especie de hierba velluda produce trigo escanda melliza. Y el trigo del pan que conocemos se producía mediante otro cruzamiento de escanda melliza con otra hierba velluda. De este modo, nuestro trigo es una combinación de las características de todos estos ancestros, tal vez una que la naturaleza nunca hubiera inventado. (Véase la figura 12 del cuadernillo de imágenes.)

Además, la generación en masa de innovaciones genéticas es la consecuencia de cruzar plantas de esta manera: todos los genes se ven afectados, a menudo con efectos imprevisibles. La biotecnología, por el contrario, nos permite ser mucho más precisos al introducir nuevo material genético en una especie vegetal, genes de uno en uno. Es la diferencia entre la almádena genética de la agricultura tradicional y las pinzas genéticas de la biotecnología.

Producirá alérgenos y toxinas en nuestro alimento. De nuevo, el gran avance de

las tecnologías transgénicas actuales es que nos permiten determinar con precisión de qué manera modificamos la planta. Conscientes de que ciertas sustancias tienden a provocar reacciones alérgicas, podemos en consecuencia evitarlas. Pero esta preocupación persiste, derivada en cierta medida de lo que a menudo se cuenta acerca de la adición de una proteína de nuez de Brasil a las semillas de soja. Fue una tarea bien intencionada: la dieta en África Occidental carece con frecuencia de metionina, un aminoácido que abunda en una proteína producida por las nueces de Brasil. Insertar el gen de la proteína en la semilla de soja del África Occidental parecía una solución sensata, pero entonces alguien recordó que existe una reacción alérgica común a las proteínas de la nuez de Brasil que puede tener graves consecuencias, de modo que se abandonó el proyecto. Obviamente, los científicos implicados no tenían intención de crear un nuevo alimento que hubiera provocado inmediatamente un choque anafiláctico en miles de personas; una vez que estimaron los graves inconvenientes detuvieron el proyecto. Pero para la mayoría de los críticos encarnaban un ejemplo de ingenieros moleculares que jugaban con fuego sin hacer caso de las consecuencias. En principio, la ingeniería genética puede reducir realmente la presencia de alérgenos en los alimentos: tal vez algún día pueda conseguirse que la propia nuez de Brasil se vea libre de la proteína que no se juzgó prudente importar a la semilla de soja.

Es indiscriminado y perjudicará a las especies a las que no va dirigido. En 1999, un estudio hoy famoso mostraba que las larvas de la mariposa monarca *Danaus plexippus* que se alimentaban de hojas espolvoreadas con gran cantidad de polen de maíz Bt solían morir. Esto no es de extrañar: el polen Bt contiene el gen Bt y por lo tanto la toxina Bt que, a propósito, es mortal para los insectos. Pero a todo el mundo le encantan las mariposas, y de este modo los ambientalistas que se oponen a los alimentos GM habían encontrado un símbolo. ¿Serían estas mariposas, se preguntaban, las primeras de muchas víctimas involuntarias de la ingeniería genética? Al examinar las condiciones experimentales en las que se habían realizado los ensayos con larvas, se encontró que estas condiciones eran tan extremas y que se habían utilizado cantidades de polen Bt tan altas que los experimentos apenas nos aportaban nada de valor práctico sobre la probable mortalidad de las poblaciones de larvas en la naturaleza. En realidad, un nuevo estudio ha indicado que el impacto de las plantas Bt sobre dicha mariposa (y otros insectos que no constituyen su blanco) es insignificante. Pero, aunque no lo fuera, deberíamos preguntarnos cómo podría compararse con los efectos de la alternativa tradicional no-GM: los pesticidas. Como hemos visto, en ausencia de métodos de modificación genética,

estas sustancias deben aplicarse en abundancia si hemos de tener una agricultura tan productiva como exige la sociedad moderna. Mientras que la toxina incorporada a las plantas Bt solo afecta a los insectos que se alimentan del tejido vegetal (y en menor medida a los insectos expuestos al polen Bt), los pesticidas afectan inequívocamente a todos los insectos, nocivos y no nocivos, que se exponen a ellos. Si la mariposa monarca en cuestión pudiera intervenir en el debate, votaría decididamente a favor del maíz Bt.



Los informes sobre el efecto del polen del maíz Bt sobre las larvas de la mariposa *Danaus plexippus* galvanizaron a los oponentes de la biotecnología agrícola. En el año 2000, esta persona que protesta disfrazada de mariposa atrajo el interés de la flor y nata de Boston.

Acarreará una desgracia medioambiental con la aparición de «supercizañas». En este punto lo que preocupa es que los genes que confieren resistencia a los herbicidas (como los que contienen las plantas Roundup Ready) emigren del genoma del cultivo al de las malas hierbas a través de la hibridación interespecies. Esto no es inconcebible, pero no es probable que suceda a gran escala por la razón siguiente: los híbridos interespecies tienden a ser productos débiles y mal dotados para la supervivencia, algo que ocurre especialmente cuando una de las especies es una variedad de cultivo que solo prospera cuando el agricultor la mima. Pero supongamos, por el puro placer de discutir, que el gen de la resistencia se introduce en la población de malas hierbas y ahí se mantiene. Realmente no sería el fin del mundo, ni siquiera de la agricultura, sino más bien un ejemplo más de algo que ha ocurrido con frecuencia en la historia de los cultivos: la aparición de resistencia en especies nocivas en respuesta a los intentos por erradicarlas. El ejemplo más famoso es el desarrollo de resistencia al DDT en insectos nocivos. Al aplicar un pesticida, el agricultor está ejerciendo una intensa selección natural a favor de la resistencia; y la evolución, como sabemos, es un adversario hábil y sutil: la resistencia aparece fácilmente. Ya hemos visto en páginas anteriores la rápida resistencia al Roundup que desarrollan numerosas especies de malas hierbas. El resultado es que los científicos tienen que volver a empezar y ofrecer un nuevo pesticida o herbicida, uno al que no sean resistentes las especies a las que va dirigido. Todo el ciclo evolutivo seguirá su curso antes de culminar una vez más en el desarrollo de la resistencia en las especies que constituyen su blanco. Por lo tanto, la adquisición de resistencia es la anulación potencial de prácticamente todos los intentos de controlar las plagas; no es en modo alguno característica de las estrategias de modificación genética. Supone simplemente la campanada que señala el siguiente asalto, y emplaza al ingenio humano a inventar de nuevo.

A pesar de su interés por el impacto de las empresas multinacionales sobre los agricultores de países como India, Suman Sahai, de la Gene Campaign con base en Nueva Delhi, ha señalado que la polémica sobre los alimentos GM es un rasgo de las sociedades para las que la alimentación no es una cuestión vital. En Estados Unidos se desperdician una alarmante cantidad de alimentos, que acaban en los vertederos debido a triviales defectos cosméticos o por el temor que provoca una fecha de caducidad arbitraria. Pero en India, donde literalmente la

gente se muere de hambre, como indica Sahai, hasta el 60 por ciento de la fruta que se cultiva en las regiones de montaña se pudre antes de llegar al mercado. Imaginemos solamente el bien potencial de una tecnología que retrase la maduración, como la utilizada para crear el tomate Flavr-Savr. La función más importante de los alimentos GM reside en la salvación que ofrecen a las regiones en vías de desarrollo, donde los altos índices de natalidad y la presión para producir en una tierra de labranza de existencia limitada conducen a una utilización excesiva de pesticidas y herbicidas de efectos devastadores tanto sobre el medio ambiente como sobre los agricultores que los emplean; donde las deficiencias alimentarias constituyen una forma de vida y, con demasiada frecuencia, de muerte; y donde la destrucción de un cultivo por una plaga puede ser una verdadera sentencia de muerte para los agricultores y sus familias. Sin la tecnología GM, el continente africano se vería obligado a buscar sus alimentos en otra parte. ¿Y Europa cree que lo que tiene ahora es una crisis de inmigración?

Como hemos visto, la invención de los métodos del ADN recombinante a comienzos de la década de 1960 produjo una sucesión de polémicas y un examen de conciencia centrado en el congreso de Asilomar. Ahora está ocurriendo de nuevo. Es posible afirmar, al menos, que en la época de Asilomar nos enfrentábamos a varias incógnitas de gran importancia: entonces no podíamos decir a ciencia cierta que la manipulación de la estructura genética de la bacteria intestinal humana *E. coli* no produciría nuevas cepas de bacterias causantes de enfermedades. Pero nuestra búsqueda del conocimiento y de buenos resultados potenciales seguía su curso, aunque con titubeos. En el caso de la presente polémica, las inquietudes persisten a pesar de que realmente comprendemos mucho más lo que estamos haciendo. Si bien una proporción considerable de los participantes en Asilomar instaba a la prudencia, actualmente uno se vería en un aprieto para encontrar un científico opuesto en principio a los alimentos GM. Incluso el célebre ambientalista E.O. Wilson ha reconocido el poder de las tecnologías de ingeniería genética para beneficiar tanto a nuestra especie como al mundo natural, y las ha aceptado: «En los casos en los que las variedades de cultivo modificadas mediante ingeniería genética se demuestren seguras desde un punto de vista alimenticio y medioambiental tras una investigación y regulación cuidadosas [...] deben ser utilizadas»[\[10\]](#).

La oposición a los alimentos GM es en gran medida un movimiento sociopolítico cuyos argumentos, si bien están formulados en el lenguaje de la ciencia, no son científicos. En realidad, cierta pseudociencia contraria a la ingeniería genética difundida por los medios de comunicación —ya sea por sensacionalismo o por un interés mal aconsejado aunque bienintencionado— sería divertida si no fuera evidente que semejante galimatías es de hecho un

arma eficaz en la guerra de propaganda. Rob Horsch, de Monsanto (que desde entonces se ha convertido en director adjunto de la Fundación Bill y Melinda Gates), ha tenido su buena ración de altercados con los opositores:

Una vez, en una conferencia de prensa en Washington D.C., un activista me acusó de sobornar a los agricultores. Pregunté qué querían decir. El activista contestó que por el hecho de ofrecer a los agricultores un producto que proporcionaba mejores rendimientos a un precio más barato, esos agricultores se beneficiaban de utilizar nuestros productos. Simplemente les miré con la boca abierta.

La bibliografía científica sostiene de forma abrumadora, y de todo punto objetiva, la seguridad a largo plazo de los alimentos GM. En 2012 la American Association for the Advancement of Science sumó su voz a la de numerosos organismos científicos de prestigio en una declaración sobre los alimentos modificados genéticamente: «La ciencia lo tiene claro: la mejora de los cultivos mediante las modernas técnicas moleculares de la biotecnología es segura». En 2013, un análisis italiano de más de mil setecientos cincuenta artículos científicos publicados a lo largo de más de una década no encontró ninguna amenaza significativa para la salud que esté asociada con los cultivos genéticamente modificados. En 2014, la genetista Alison van Eenennaam, de la Universidad de California en Davis, llevó a cabo la estimación de los efectos de los alimentos GM de más largo espectro de la historia. Su equipo, que escribió para el *Journal of Animal Science*, analizó casi tres décadas de datos provenientes de más de cien mil millones de animales GM (pollos, en su mayor parte), abarcando el periodo anterior y posterior a la introducción de la alimentación GM en torno a 1996. La conclusión era clara: la introducción de la alimentación GM no ha tenido ningún efecto en la salud de los animales. Y en 2016, un panel de la Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina concluyó que los cultivos y alimentos GM eran seguros[\[11\]](#).

Déjenme exponer con absoluta sencillez mi convicción de que privarnos de los beneficios de los alimentos GM dándoles un carácter demoníaco no es más que un absurdo; y siendo tan necesarios en el mundo en vías de desarrollo, es un crimen estar gobernados por las suposiciones irracionales del príncipe Carlos y otros. La mayoría de los estadounidenses creen que los alimentos genéticamente modificados deberían estar debidamente etiquetados, y no tengo nada en contra de hacerlo así (aunque los ingredientes del producto tienen mucha más importancia que el método por el que se han producido). Si los consumidores desearan evitar a toda costa los alimentos GM, ya existe una designación perfectamente adecuada para esos productos: se llama orgánico.

Cuando Occidente recobre inevitablemente el juicio y se libere de los grilletes de la paranoia ludita[\(18\)](#), si es que lo hace, puede que se encuentre con un atraso

en su tecnología agrícola. La producción alimentaria en Europa y Estados Unidos vendrá a ser más cara y menos eficaz que en otras partes del mundo. Mientras tanto, países como China, que difícilmente pueden permitirse el lujo de abrigar temores ilógicos, avanzarán sin prisa pero sin pausa. La actitud china es enteramente pragmática: con el 20 por ciento de la población mundial pero solamente un 7 por ciento de su tierra cultivable, China necesita el aumento de las cosechas y el valor alimenticio añadido de los cultivos GM para alimentar a su población.

Pensándolo bien, en Asilomar nos equivocamos demasiado en el aspecto cauteloso, amilanándonos ante preocupaciones sin cuantificar (en realidad no podían cuantificarse) sobre peligros desconocidos e imprevisibles. Pero después de una demora innecesaria y costosa, reanudamos nuestra búsqueda de la suprema obligación moral de la ciencia: aplicar el conocimiento para el mayor beneficio posible de la humanidad. En la actual polémica, mientras nuestra sociedad se detiene en una ignorancia mojigata, haríamos bien en recordar lo mucho que hay en juego: la salud de los hambrientos y la conservación de nuestro legado más precioso, el medio ambiente.

En julio de 2000, los opositores a los alimentos GM destruyeron un campo de maíz experimental en el Laboratorio de Cold Spring Harbor. En realidad no había plantas GM en el terreno; lo único que los vándalos lograron destruir fueron dos años de duro trabajo por parte de dos jóvenes científicos del laboratorio. A pesar de todo, la historia es instructiva. En un momento en que los informes sobre la destrucción de cultivos GM siguen inflamando media Europa, cuando incluso la búsqueda del conocimiento en ese continente y en este puede ser atacada, quienes están a la vanguardia de la causa harían bien en preguntarse: ¿por qué objetivo estamos luchando?



Pero hay señales de que la marea está cambiando. En Europa, la aprobación de las primeras cosechas de maíz GM nos permite albergar una módica esperanza sobre la victoria del pensamiento racional. También tendrá que hacerlo en Estados Unidos, como muestra la seria amenaza que sufre una de nuestras tradiciones nacionales más icónicas. Nuestro refrescante vaso matutino de zumo de naranja está en peligro a causa de la rápida extensión global de la enfermedad llamada Huanglongbing, también conocida como *citrus greening* (verdeo del cítrico), que afecta de forma ruinosa a las cosechas de cítricos. La causa de la enfermedad es la bacteria *Candidatus liberibacter*, que transmite un insecto hemíptero llamado psílido asiático de los cítricos. La enfermedad tuvo origen en China hace más de un siglo y desde entonces se ha extendido hacia el Oeste por África, América del Sur y, a fecha de 2005, a Florida, que ocupa el segundo lugar, después de Brasil en producción anual de naranjas. En tan solo una década, los resultados han sido casi catastróficos: la superficie ocupada por plantaciones de cítricos ha disminuido en un 30 por ciento, las ventas han caído en un 40 por ciento, y los precios de venta al mayor de las naranjas se han triplicado. Y el Huanglongbing no se ha visto afectado ni por un aumento en el uso de pesticidas ni por la búsqueda de una resistencia de origen natural: en ninguna de las cosechas cultivadas parece haber pruebas de una inmunidad innata^[12]. Se están haciendo pruebas con nuevos bactericidas químicos, entre ellos un aerosol a base de plantas llamado Zinkicide, pero los cultivadores de cítricos de Florida muestran una creciente aceptación ante la idea de las naranjas transgénicas, incluso si ello supone redefinir el concepto de «cien por cien natural». Un enfoque prometedor apoyado por la EPA consiste en insertar en el naranjo un gen de la espinaca que codifica la proteína antibacteriana. En unas declaraciones en un artículo del *New York Times*, uno de ellos lo explicaba bien: «Parece que tenemos tres opciones: quedarnos sin zumo de naranjas de Florida, tomar un zumo con exceso de pesticidas, o zumo de naranja con espinacas. A mí me gusta la opción naranja + espinaca».

El cuerpo humano es de una complejidad desconcertante. Tradicionalmente, los biólogos han fijado su atención en una pequeña parte y han tratado de comprenderla con todo detalle. Este planteamiento básico no cambió con la llegada de la biología molecular. La mayor parte de los científicos siguen especializándose en un gen o en los genes que intervienen en una ruta metabólica. Pero las piezas de una máquina no funcionan de forma independiente. Aunque estudiara minuciosamente el carburador del motor de mi coche, seguiría sin tener ni idea acerca de la función global del motor y mucho menos de la totalidad del coche. Para comprender cuál es la utilidad de un motor y cómo funciona, tendría que estudiarlo íntegramente; tendría que situar el carburador en el contexto, como una pieza operativa entre otras muchas. Lo mismo ocurre con los genes. Para comprender los procesos genéticos que sustentan la vida, nos hace falta algo más que un conocimiento detallado de rutas o genes concretos; necesitamos situar ese conocimiento en el contexto de todo el sistema: el genoma.

El genoma constituye la serie completa de instrucciones genéticas contenida en el núcleo de todas las células (de hecho, cada célula contiene dos genomas derivados cada uno de un progenitor: las dos copias de cada cromosoma que heredamos nos proveen de dos copias de cada gen y, por lo tanto, de dos copias del genoma; véase la figura 13 del cuadernillo de imágenes). El tamaño del genoma varía de una especie a otra. A partir de las medidas de la cantidad de ADN de una célula, hemos podido calcular que el genoma humano —la mitad del contenido en ADN de un solo núcleo— contiene unos tres mil doscientos millones de pares de bases: tres mil doscientos millones de A, T, G y C.

Los genes figuran en cada uno de nuestros triunfos e infortunios, incluso en el definitivo, pues participan en cierta medida en todas las causas de mortalidad, excepto los accidentes. En los casos más claros, la causa directa de enfermedades como la fibrosis quística y la de Tay-Sachs son las mutaciones. Pero existen muchos otros genes cuya función es igualmente mortífera, aunque más solapada, por su influencia en nuestra susceptibilidad a enfermedades

mortales comunes como el cáncer y la enfermedad cardíaca, las cuales posiblemente vengan de familia. Incluso nuestra respuesta a enfermedades infecciosas como el sarampión y el resfriado común tiene un componente genético debido a que el sistema inmunitario está regido por nuestro ADN. Y también el envejecimiento es en gran parte un fenómeno genético: los efectos que asociamos con el hecho de hacernos viejos son en cierta medida un reflejo de la acumulación de mutaciones en nuestros genes a lo largo de la vida. De modo que si hemos de comprender enteramente estos factores genéticos de vida o muerte, y a la larga enfrentarnos con ellos, debemos tener un inventario completo de todos los actores genéticos que desempeñan un papel en el cuerpo humano.

Por encima de todo, el genoma humano contiene la clave de nuestra humanidad. El óvulo recién fecundado de un humano y el de un chimpancé son, al menos superficialmente, imposibles de distinguir, pero uno contiene el genoma humano y el otro el genoma de chimpancé. El ADN es, en cada una de las especies, el que supervisa la extraordinaria transformación de una célula única relativamente sencilla en un adulto asombrosamente complejo compuesto, en el caso humano, de aproximadamente treinta billones de células. Pero solo el genoma de chimpancé puede dar lugar a un chimpancé y solo el genoma humano a un ser humano. El genoma humano es el gran manual de instrucciones que rige el desarrollo de cada uno de nosotros. La propia naturaleza humana está inscrita en ese libro.

Comprendiendo lo que está en juego, podría pensarse que defender un proyecto que se propone secuenciar todo el ADN del genoma humano no sería más polémico que ponerse de parte de los valores más obvios. ¿Quién en su sano juicio se opondría? Sin embargo, a mediados de la década de 1980, cuando se discutió por primera vez la posibilidad de secuenciar el genoma, algunos —varios distinguidos científicos entre ellos— consideraron que era una idea decididamente impracticable. A otros les pareció sencillamente una ambición demasiado descabellada. Era lo mismo que sugerir a un aeronauta victoriano que intentamos poner un hombre en la luna.

Fue nada menos que un telescopio lo que, sin proponérselo, ayudó a inaugurar el Proyecto Genoma Humano (PGH). A comienzos de la década de 1980, unos astrónomos de la Universidad de California (UC) propusieron construir el telescopio más grande y potente del mundo, con un coste programado de setenta y cinco millones de dólares. Cuando la Fundación Max Hoffman prometió treinta y seis millones, una agradecida UC convino en dar al proyecto el nombre

de su generoso benefactor. Lamentablemente, esta forma de dar las gracias complicó la obtención del dinero restante. Otros donantes potenciales se resistían a proveer fondos para un telescopio que ya había recibido el nombre de otra persona, de manera que el proyecto se paró. Finalmente, una segunda institución filantrópica de California mucho más rica, la Fundación W. M. Keck, se comprometió a financiar todo el proyecto. La UC tuvo mucho gusto en aceptar, con Hoffman o sin él (el nuevo telescopio Keck, en la cima del Mauna Kea en Hawai, entraría en funcionamiento en mayo de 1993). La Fundación Hoffman no estaba preparada para desempeñar un papel secundario al lado de Keck, de modo que retiró su promesa y los administradores de la UC vieron una oportunidad de treinta y seis millones de dólares. Especialmente, Robert Sinsheimer, rector de la Universidad de California en Santa Cruz, se dio cuenta de que el dinero de Hoffman podría financiar un proyecto de envergadura que «daría fama a Santa Cruz»[\[1\]](#).

Sinsheimer, biólogo de formación, tenía ganas de ver ascender su especialidad a la primera división de las ciencias con grandes recursos económicos. Los físicos tenían sus costosos aceleradores de partículas de alta velocidad, los astrónomos sus satélites y telescopios de setenta y cinco millones de dólares; ¿por qué no iban a tener los biólogos su propio proyecto de gran presupuesto y que llamara la atención? Así que sugirió que Santa Cruz construyera un instituto dedicado a secuenciar el genoma humano. En mayo de 1985 se convocó un congreso en Santa Cruz para discutir la idea de Sinsheimer. En conjunto, se consideró demasiado ambiciosa y los participantes acordaron que se debería empezar por explorar regiones concretas del genoma que fueran de interés para la medicina. Al final, la discusión no tuvo ninguna trascendencia porque, en realidad, el dinero de Hoffman nunca ingresó en las arcas de la Universidad de California. No obstante, la reunión de Santa Cruz había sembrado la semilla.

El siguiente paso hacia el Proyecto Genoma Humano provino también de un área muy alejada de la especialidad: el Ministerio de Energía de Estados Unidos (DOE, Department of Energy). Aunque sus objetivos se centraban obviamente en las necesidades energéticas del país, el DOE tenía al menos un mandato de carácter biológico: evaluar los riesgos que la energía nuclear implicaba para la salud. A este respecto, había financiado el seguimiento a largo plazo de los daños genéticos que las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki habían producido en los supervivientes y sus descendientes. ¿Habría algo más útil para identificar las mutaciones producidas por la radiación que una secuenciación completa del genoma humano que sirviera de referencia? En el otoño de 1985, Charles DeLisi, del DOE, convocó una reunión para discutir el proyecto de su departamento sobre el genoma. El mundo de la biología reaccionó, a lo sumo,

con escepticismo: el genetista de Stanford David Botstein condenó la iniciativa por ser «un programa del DOE destinado a los fabricantes de bombas en paro»[\[2\]](#), y James Wyngaarden, a la sazón director de los Institutos Nacionales de la Salud, equiparó la idea a «la propuesta del National Bureau of Standards [Oficina Nacional de Normalización] de construir el bombardero B-2»[\[3\]](#). No es de extrañar que los propios NIH se convirtieran al final en los miembros más destacados de la coalición formada en torno al Proyecto Genoma Humano; no obstante, el DOE desempeñó un papel significativo a lo largo del proyecto, y en el cómputo final llegó a ser responsable de un 11 por ciento de la secuenciación.



Génesis del Proyecto Genoma: Wally Gilbert y David Botstein discuten en el Laboratorio de Cold Spring Harbor en 1986.

Para 1986 el rumor del genoma se iba haciendo más fuerte. En junio de ese año, durante una importante reunión sobre genética humana en el Laboratorio de Cold Spring Harbor, organicé una sesión especial para discutir el proyecto. Wally Gilbert, que había asistido el año anterior a la reunión de Sinsheimer en California, tomó el mando haciendo una previsión de costes intimidatoria: tres mil millones de pares de bases, tres mil millones de dólares. Era una suma imposible de imaginar sin financiación pública y a algunos de los asistentes a la reunión les preocupaba con razón que este megaproyecto de éxito incierto absorbiera fondos de otras investigaciones de vital importancia. Existía el temor de que el Proyecto Genoma Humano se convirtiera en el máximo pozo de dinero de la investigación científica. Y en el plano del ego científico individual, no había, incluso en el mejor de los casos, demasiadas perspectivas de éxito profesional. Si bien el PGH prometía abundancia de dificultades técnicas, no ofrecía mucho desde el punto de vista del entusiasmo intelectual o la celebridad a los que realmente se afanaban por vencerlas. Incluso un descubrimiento importante se vería empequeñecido por la magnitud del conjunto de la empresa, y ¿quién iba a dedicar su vida a la tediosa e interminable tarea de secuenciar, secuenciar, secuenciar? Concretamente, David Botstein, de Stanford, exigió suma prudencia: «Significa cambiar la estructura de la ciencia de un modo tal que todos nos veríamos ligados, especialmente los jóvenes, a esta cosa enorme semejante al transbordador espacial»[\[4\]](#).

A pesar de no obtener un respaldo abrumador, esta reunión en el Laboratorio de Cold Spring Harbor me convenció de que la secuenciación del genoma humano se convertiría muy pronto en una prioridad científica internacional, y de que, cuando llegara ese momento, los NIH desempeñarían un papel principal. Convencí a la Fundación James S. McDonnell de que financiara un estudio a fondo de las cuestiones pertinentes bajo la tutela de la Academia Nacional de Ciencias (NAS, The National Academy of Sciences). Con la presidencia de la comisión en manos de Bruce Alberts, de la Universidad de California en San Francisco, estaba seguro de que todas las ideas se someterían al examen más riguroso. Poco tiempo antes, Alberts había publicado un artículo advirtiendo de que el desarrollo de la «gran ciencia» amenazaba con hundir el enorme archipiélago de aportaciones innovadoras procedentes de las investigaciones de laboratorios de todo el mundo. Sin saber con certeza lo que nuestro grupo encontraría, formé parte, junto a Wally Gilbert, Sydney Brenner y David

Botstein, de la comisión de quince miembros que durante 1987 conformaría los detalles de un posible proyecto genoma.

En aquellos primeros momentos, Gilbert era el defensor más enérgico del Proyecto Genoma Humano. Decía, con razón, que era «una herramienta incomparable para la investigación de todos los aspectos de la función humana»^[5]. Pero tras haber descubierto en Biogen, la compañía que había contribuido a fundar, que la biotecnología poseía el encanto de constituir una mezcla embriagadora de ciencia y negocio, vio Gilbert en el genoma una nueva y extraordinaria oportunidad. Y de este modo, después de pasar brevemente por la comisión, cedió su puesto a Maynard Olson, de la Universidad de Washington, para evitar cualquier posible conflicto de intereses. La biología molecular ya había demostrado su potencial de gran negocio, y Gilbert no contempló la necesidad de ir implorando la ayuda pública. Su razonamiento era que una compañía privada podía hacer el trabajo en su propio laboratorio de secuenciación y luego vender la información genómica a la industria farmacéutica y demás partes interesadas. En la primavera de 1987, Gilbert anunció su plan para crear Genome Corporation. Haciendo oídos sordos a los gritos de protesta por la perspectiva de que los datos del genoma fueran de propiedad privada (lo que posiblemente limitaría su aplicación en bien de todos), empezó a tratar de obtener capital riesgo. Desgraciadamente, al principio se vio perjudicado por su propio historial —no precisamente brillante— como consejero delegado. Tras su dimisión en 1982 del cuerpo docente de Harvard para tomar las riendas de Biogen, la compañía no tardó en perder 11,6 millones de dólares en 1983 y 13 millones en 1984. Comprensiblemente, Gilbert regresó a Harvard en diciembre de 1984 buscando amparo tras los muros cubiertos de hiedra, pero Biogen siguió perdiendo dinero después de su salida. Si bien era un asunto que difícilmente podía resultar atractivo a los inversores, al final el proyecto de Gilbert fracasó debido más a circunstancias que escapaban a su control que a cualquier defecto de gestión: la crisis bursátil de octubre de 1987 concluyó bruscamente la gestación de Genome Corporation.

En realidad, Gilbert solo era culpable de ser un adelantado a su tiempo. Su proyecto no era tan diferente del que J. Craig Venter y Celera Genomics llevarían a la práctica con tanto éxito diez años después de que el nacimiento de Genome Corporation se malograra. Y las preocupaciones que provocó su arriesgada empresa acerca de la titularidad privada de los datos de las secuencias de ADN se hicieron aún más patentes a medida que el PGH progresaba.

El plan que ideó nuestra comisión de la NAS, dirigida por Alberts y sin la presencia de Gilbert, tenía su lógica en ese momento (febrero de 1988) —y de hecho el Proyecto Genoma Humano se llevó a cabo más o menos conforme a sus

preceptos—. Nuestras previsiones del coste y tiempo de realización también resultaron considerablemente acertadas. Sabiendo, como sabe cualquiera usuario de aparatos electrónicos, que con el tiempo la tecnología se hace mejor y más barata, recomendábamos que la parte más importante del verdadero trabajo de secuenciación del ADN se pospusiera hasta que las técnicas alcanzaran un nivel en el que la relación coste-eficacia fuera razonable. Entretanto, debería darse prioridad al perfeccionamiento de las tecnologías de secuenciación. En parte con este propósito, recomendábamos que los genomas (más pequeños) de los organismos más simples también se secuenciaran. El conocimiento adquirido con ello sería valioso intrínsecamente (como base para explicar las comparaciones con la futura secuencia humana) y también como medio de pulir nuestros métodos antes de abordar el gran proyecto. (Por supuesto, los candidatos no humanos obvios eran los antiguos amores de los genetistas: la *E. coli*, la levadura de panadero; el *C. elegans*, el gusano nematodo que Sydney Brenner hizo popular en investigación, y la mosca de la fruta.)

Mientras tanto, decidimos concentrarnos en cartografiar el genoma con la mayor precisión posible. La cartografía sería tanto genética como física. La cartografía genética supone determinar las posiciones relativas, el orden de las marcas genéticas a lo largo de los cromosomas, al igual que habían hecho originalmente los muchachos de Thomas Hunt Morgan para los cromosomas de las moscas de la fruta. La cartografía física supone identificar las posiciones absolutas de esas marcas genéticas en los cromosomas. (La cartografía genética nos dice que el gen 2, por ejemplo, se encuentra entre los genes 1 y 3; la cartografía física nos dice que el gen 2 se halla a un millón de pares de bases del gen 1, y que el gen 3 está situado dos millones de pares de bases más adelante.) La cartografía genética explicaría la estructura básica del genoma; la cartografía física proporcionaría a los secuenciadores, cuando finalmente les dejaran secuenciar el genoma, puntos de posición fijos a lo largo de los cromosomas. La localización de cada trozo de secuencia suelto en el cromosoma podría entonces determinarse tomando esos puntos como referencia.

Calculábamos que todo el proyecto duraría cosa de quince años y costaría unos doscientos millones de dólares al año. Hicimos numerosas operaciones aritméticas, pero no se alejaban del cálculo de Gilbert de un dólar por par de bases. Cada misión del transbordador espacial cuesta unos cuatrocientos setenta millones de dólares. El Proyecto Genoma Humano iba a costar como seis de esos lanzamientos.

Mientras la comisión de la NAS seguía deliberando, visité a miembros

importantes de las subcomisiones de Salud del Congreso y el Senado que supervisaban el presupuesto de los NIH. James Wyngaarden, su director, estuvo a favor del proyecto genoma «desde el comienzo mismo»[6], como él apuntó, pero otras personas de los NIH con menos visión de futuro se opusieron. En mi intento de asegurar treinta millones de dólares para que los NIH siguieran la senda del genoma, hice hincapié en las repercusiones médicas que tendría conocer la secuencia del genoma. Los legisladores, como el resto de nosotros, han perdido seres queridos a consecuencia de enfermedades que, como el cáncer, tienen raíces genéticas, y podían hacerse cargo de que conocer la secuencia del genoma humano facilitara nuestra lucha contra tales enfermedades. Al final conseguimos dieciocho millones.

Mientras tanto, el DOE pudo aportar doce millones de dólares, recalcando principalmente que el proyecto era una hazaña tecnológica. Hay que recordar que en esta época eran los japoneses quienes dominaban la tecnología industrial; Detroit corría el peligro de verse sobrepasada por la industria automovilística de Japón, y muchos temían que la ventaja estadounidense en alta tecnología sería la siguiente ficha de dominó en caer. Se rumoreaba que tres colosos japoneses (Matsui, Fuji y Seiko) habían aunado esfuerzos para producir una máquina capaz de secuenciar un millón de pares de bases al día. Resultó ser una falsa alarma, pero semejantes inquietudes aseguraron que el proyecto estadounidense del genoma se persiguiera con la misma devoción que hizo que llegáramos a la luna antes que los soviéticos.

En mayo de 1988, Wyngaarden me pidió que dirigiera la parte del proyecto correspondiente a los NIH. Cuando me mostré reticente a abandonar la dirección del Laboratorio de Cold Spring Harbor, tomó las medidas oportunas para que pudiera realizar el trabajo de los NIH a tiempo parcial. No pude decir que no. Dieciocho meses después, el PGH se estaba convirtiendo rápidamente en una fuerza irresistible y el Departamento del Genoma de los NIH fue ascendido a Centro Nacional para la Investigación del Genoma Humano; fui nombrado su primer director.

Mi tarea consistía en conseguir dinero del Congreso y asegurar que se gastaba con sensatez. Mi mayor preocupación era que el presupuesto del PGH y el del resto de los NIH estuvieran separados. Creía de vital importancia que el Proyecto Genoma Humano no pusiera en peligro la subsistencia de otros proyectos científicos que no fueran el PGH; no teníamos derecho a triunfar si a causa de nuestro éxito otros científicos podían acusarnos legítimamente de que su investigación estaba siendo sacrificada en el altar del megaproyecto. Al mismo tiempo, pensaba que nosotros, los científicos embarcados en esta empresa sin precedentes, debíamos indicar de algún modo que éramos conscientes de su

profunda importancia. El Proyecto Genoma Humano es mucho más que una extensa lista de A, T, G y C: yo consideraba que constituye el cuerpo de conocimientos más hermoso que la humanidad llegará a adquirir alguna vez, con buenos y malos propósitos, y con potencial para referirse a nuestras cuestiones filosóficas más fundamentales acerca de la naturaleza humana. Decidí que el 3 por ciento de nuestro presupuesto total (una pequeña proporción pero no obstante una gran suma) debería dedicarse a examinar las repercusiones éticas, legales y sociales del Proyecto Genoma Humano. Posteriormente, y a instancias del entonces senador Al Gore, dicha suma se incrementó al 5 por ciento.

Durante estos primeros tiempos del proyecto fue cuando se estableció un modelo de colaboración internacional. Estados Unidos dirigía el esfuerzo y llevaba a cabo más de la mitad del trabajo; el resto se haría principalmente en el Reino Unido, Francia, Alemania y Japón. A pesar de una larga tradición en genética y biología molecular, el Medical Research Council (Consejo de Investigaciones Médicas) del Reino Unido era solo un colaborador menor. Al igual que el conjunto de la ciencia británica, padecía las políticas de financiación míseras y cortas de miras de la Sra. Thatcher. Afortunadamente, el Wellcome Trust, una institución benéfica privada de biomedicina, acudió al rescate en 1992 creando unas instalaciones destinadas a la secuenciación construidas a tal fin a las afueras de Cambridge: el Centro Sanger, llamado así en honor, como hemos visto, de Fred Sanger. A fin de gestionar el esfuerzo internacional, decidí asignar distintas partes del genoma a diferentes países. Pensaba que de este modo una nación participante tendría la sensación de estar dedicándose a algo concreto, digamos un brazo cromosómico en particular, más que trabajando en una colección indefinida de clones anónimos. El esfuerzo japonés, por ejemplo, se concentró principalmente en el cromosoma 21. Lamentablemente, en el apresuramiento por acabar, este orden se rompió y resultó que, después de todo, no era tan fácil superponer el mapa genético a un mapa mundial.

Desde el principio estaba seguro de que el Proyecto Genoma Humano no podría llevarse a cabo mediante un gran número de pequeños esfuerzos, aportaciones de muchísimos laboratorios. La logística sería desesperadamente confusa, y los beneficios de escala y automatización se perderían. Por lo tanto, en un primer momento, los centros de cartografía genómica se establecieron en la Universidad de Washington en St. Louis, Stanford y UCSF en California, la Universidad de Michigan en Ann Arbor, el MIT en Cambridge (Massachusetts), y el Baylor College of Medicine en Houston. Las operaciones del DOE se centraron primero en sus laboratorios de Los Alamos y Livermore National, y con el tiempo se centralizaron en Walnut Creek, California.

La siguiente tarea consistió en investigar y desarrollar tecnologías de

secuenciación alternativas con vistas a reducir el coste global a unos cincuenta centavos el par de bases. Se lanzaron varios proyectos piloto. Irónicamente, el método que finalmente resultó ser más ventajoso, la secuenciación automatizada basada en colorantes fluorescentes, no obtuvo buenos resultados durante esta fase. La persona que debería haberlo llevado a cabo era Craig Venter, un investigador de plantilla de los NIH que ya había demostrado su habilidad para sacar el máximo partido del método. Había solicitado hacerlo, pero se dio prioridad a Lou Hood por ser el creador de la tecnología. Posteriormente, este primer desaire a Venter iba a tener repercusiones.

Al final, el PGH no exigió la invención de nuevos métodos de análisis del ADN; antes bien, supuso el perfeccionamiento y la automatización de métodos conocidos que permitían un aumento progresivo de cientos a miles y luego a millones de pares de bases de secuencia. Sin embargo, ciertamente resultó decisiva una técnica revolucionaria para generar grandes cantidades de segmentos concretos de ADN (para secuenciar un segmento dado, o gen, se necesitan grandes cantidades de este). Hasta mediados de la década de 1980, la amplificación de una región de ADN en particular dependía del método de clonación molecular de Cohen-Boyer: se corta el trozo de ADN que interesa, se inserta en un plásmido circular, y después se inserta el plásmido modificado en una célula bacteriana. Luego la célula se replicará y cada vez duplicará el segmento de ADN insertado. Una vez que la bacteria se ha multiplicado lo suficiente, se extrae el segmento de la masa total de ADN de la población bacteriana. Este procedimiento, aunque perfeccionado desde los experimentos originales de Boyer y Cohen, seguía siendo engorroso y lento. Por lo tanto, el descubrimiento de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) constituyó un gran adelanto, pues logra el mismo objetivo, la amplificación selectiva de un segmento de ADN, en el plazo de dos horas y sin necesidad de experimentar con bacterias.



Kary Mullis, inventor de la PCR.

La PCR fue inventada por Kary Mullis, por entonces empleado en Cetus Corporation. Según su propio relato, «La revelación me llegó un viernes por la noche, en abril de 1983, mientras iba al volante de mi coche y serpenteaba por una carretera de montaña iluminada por la luna adentrándome en la tierra de las secuoyas del norte de California»[7]. Lo extraordinario es que lograra inspirarse enfrentado a semejante peligro. Y no porque las carreteras del norte de California sean especialmente traicioneras, sino como explicó al *New York Times* un amigo que una vez vio al temerario Mullis en Aspen esquiando por una carretera helada en medio de un tráfico que rodaba a excesiva velocidad en ambas direcciones: «Mullis tenía el presentimiento de que moriría rompiéndose la cabeza contra una secuoya. Por eso no tiene miedo dondequiera que no haya secuoyas»[8]. Mullis recibió el Premio Nobel de Química en 1993 por su invento y desde entonces se ha vuelto más excéntrico. Su defensa de la teoría revisionista de que el VIH no es el causante del sida perjudicó tanto su credibilidad como los esfuerzos de la sanidad pública.

La PCR es un proceso de una sencillez exquisita. Mediante métodos químicos sintetizamos dos cebadores —tramos cortos de ADN de un solo filamento, normalmente de una longitud de unos veinte pares de bases— cuya secuencia corresponde a las regiones que rodean el trozo de ADN que nos interesa. Estos cebadores contienen nuestro gen. Añadimos los cebadores al ADN que nos sirve de modelo y que ha sido extraído de una muestra de tejido. El modelo consta de todo el genoma, y el objetivo es que nuestra muestra contenga una gran abundancia de la región de interés. Cuando el ADN se calienta hasta 95°C, los dos filamentos se separan. Esto permite que cada cebador se una a los tramos de veinte pares de bases del modelo cuyas secuencias sean complementarias a la suya. De este modo hemos formado dos pequeñas islas de ADN de doble filamento de veinte pares de bases a lo largo de los filamentos sencillos del ADN modelo. La ADN polimerasa —la enzima que copia el ADN mediante la incorporación de nuevos pares de bases en posiciones complementarias a lo largo de un filamento de ADN— solo empezará en un sitio donde el ADN ya tenga dos filamentos. Por lo tanto, la ADN polimerasa inicia su trabajo en la isla de dos filamentos formada por la unión del cebador y la región complementaria modelo. La polimerasa fabrica una copia complementaria del ADN modelo empezando a partir de cada cebador y copiando, por consiguiente, la región de interés. Al final de este proceso, la cantidad total del ADN que nos interesa se habrá duplicado. Ahora repetimos todo el proceso; una y otra vez, cada ciclo da como resultado

una duplicación de la región de interés. Después de veinticinco ciclos de PCR — lo que significa menos de dos horas— tenemos que la cantidad del ADN que nos interesa ha aumentado 2^{25} (unos treinta y cuatro millones) de veces. En efecto, la solución resultante, que empezó siendo una mezcla de ADN modelo, cebadores, enzima ADN polimerasa y A, T, G y C libres, es una solución concentrada de la región de interés del ADN. (Véase el diagrama 14 del cuadernillo de imágenes.)

Un primer problema importante con la PCR era que la ADN polimerasa, la enzima que realiza el trabajo, se destruye a 95°C. Por lo tanto, era necesario añadirla nuevamente en cada uno de los veinticinco ciclos del proceso. La polimerasa es cara, y por ello muy pronto fue evidente que la PCR, a pesar de su potencial, no sería un instrumento económicamente útil si entrañaba quemar literalmente cantidades enormes de ese componente. Felizmente, la Madre Naturaleza vino a ayudarnos. Muchos organismos viven a temperaturas mucho más elevadas que los 37°C óptimos en el caso de la *E. coli*, la fuente original de la enzima; y las proteínas de esas criaturas —entre ellas enzimas como la ADN polimerasa— se han adaptado durante siglos de selección natural para hacer frente al calor excesivo. Actualmente, la PCR se lleva normalmente a cabo utilizando una forma de ADN polimerasa derivada de la *Thermus aquaticus*, una bacteria que habita en las aguas termales del Parque Nacional de Yellowstone.

La PCR se convirtió rápidamente en la principal herramienta de trabajo del Proyecto Genoma Humano. El proceso es básicamente el mismo que el que inventó Mullis, pero ha sido automatizado. Un laboratorio moderno dedicado al genoma ya no depende de legiones de estudiantes de ojos hinchados para efectuar la laboriosa transferencia de cantidades diminutas de fluido a tubos de plástico, sino que presenta líneas de producción controladas por robots. Los robots que llevan a cabo la PCR en un proyecto relacionado con la secuenciación del genoma humano utilizan forzosamente grandes cantidades de la enzima polimerasa resistente al calor. Por consiguiente, los científicos del PGH se resentían sobre todo de los derechos innecesariamente elevados con que el propietario de la patente de la PCR, el gigante europeo de la industria farmacéutica Hoffmann-LaRoche, gravaba el coste de la enzima.

La otra herramienta de trabajo era el propio método de secuenciación del ADN. Una vez más, la química en la que se basaba no era nueva: el PGH utilizaba el mismo ingenioso método inventado por Fred Sanger a mediados de la década de 1970. La innovación llegó en forma de aumento de la producción, a través de la mecanización de la secuenciación.

La automatización del proceso de secuenciación se desarrolló inicialmente en el laboratorio de Lee Hood en Caltech. Hood había jugado de defensa en su instituto de Montana y condujo a su equipo a sucesivos campeonatos estatales; la

lección del trabajo en equipo la iba a trasladar a su carrera académica. Poblado de una ecléctica mezcla de químicos, biólogos e ingenieros, el laboratorio de Hood se puso a la cabeza de la innovación tecnológica.

La secuenciación automatizada fue realmente idea de Lloyd Smith y Mike Hunkapiller. Hunkapiller, que a la sazón trabajaba en el laboratorio de Hood, habló a Smith acerca de un método de secuenciación que utilizaba una coloración diferente para cada tipo de base. En principio, la idea prometía cuadruplicar la eficacia del método de Sanger: en lugar de cuatro series de reacciones de secuenciación independientes y de separar los resultados cada uno en un carril de gel aparte, el código de coloración haría posible hacer todo en una serie única de reacciones y separar el resultado en un solo carril de gel. Al principio, Smith era pesimista, pues temía que las cantidades de colorante que el método implicaba fueran demasiado pequeñas para detectarse. Pero como era un experto en aplicaciones del láser, enseguida concibió una solución usando colorantes especiales que producen fluorescencia bajo un haz de láser. (Véase la figura 14 del cuadernillo de imágenes.)

Siguiendo el método habitual de Sanger se generaría una serie de fragmentos de ADN que el gel separaría según el tamaño. Cada fragmento se marcaría con el colorante fluorescente correspondiente al nucleótido didesoxi situado al final de su cadena (como vimos [“el método de Sanger utiliza la misma enzima que copia el ADN de forma natural en las células, la ADN polimerasa.”](#)); con ello, el color emitido por ese fragmento indicaría la identidad de esa base. Un láser recorrería luego la parte inferior del gel activando la fluorescencia, y una célula fotoeléctrica detectaría el color emitido por cada fragmento de ADN. Esta información se introduciría directamente en un ordenador, evitando el penoso proceso de copia de datos que complicaba la secuenciación manual.

Hunkapiller abandonó el laboratorio de Hood en 1983 para incorporarse a Applied Biosystems, Inc. (ABI), una fábrica de instrumentos recién creada. ABI produjo la primera máquina secuenciadora comercial Smith-Hunkapiller. A medida que el PGH cogía velocidad, la eficacia del proceso mejoró enormemente: se han descartaron los geles —lentos y difíciles de manejar— y se sustituyeron por sistemas capilares de alto rendimiento —unos tubos muy finos en los que los fragmentos de ADN se separan por tamaños con gran rapidez—. La última generación de máquinas secuenciadoras de ABI de Sanger era, en términos relativos, fabulosamente rápida, varios miles de veces más veloz que el prototipo. Con una mínima intervención humana (unos quince minutos cada veinticuatro horas), estas máquinas podían secuenciar no menos de medio millón de pares de bases al día. En último término, fue esta tecnología la que hizo factible el proyecto genoma.

Mientras las estrategias de secuenciación del ADN se fueron optimizando durante la primera parte del Proyecto Genoma Humano, la fase cartográfica avanzaba con firmeza. El objetivo inmediato era esbozar un borrador del genoma completo que nos permitiera determinar dónde se localizaba cada tramo de secuencia. El genoma tenía que romperse en fragmentos manejables que serían los que se cartografiarían. Al principio perseguimos este objetivo utilizando cromosomas artificiales de levaduras (YAC, *yeast artificial chromosomes*), un método ideado por Maynard Olson para introducir grandes fragmentos de ADN humano en células de levaduras. Una vez implantados, los YAC se replican junto con los cromosomas normales de las levaduras, pero los intentos de introducir hasta un millón de pares de bases de ADN humano en un solo YAC presentaron problemas metodológicos. Se descubrió que los segmentos se mezclaban, y puesto que la cartografía trata del orden de los genes a lo largo del cromosoma, esta mezcla de secuencias era precisamente lo peor que podía pasar. Los cromosomas artificiales bacterianos creados por Pieter de Jong en Buffalo, vinieron a solucionar el problema. Estos son más pequeños, de una longitud de cien mil a doscientos mil pares de bases, y no tienen tanta tendencia a mezclarse.



El equipo francés participante en el proyecto genoma. Jean Weissenbach es el tercero de la izquierda y Daniel Cohen es el de la derecha. Al lado de Cohen se encuentra Jean Dausset, el inmunólogo visionario que inició la actividad.

En opinión de los que acometieron el mapa del genoma humano —grupos de Boston, Iowa, Utah y Francia—, las primeras etapas decisivas suponían el hallazgo de marcadores genéticos —localizaciones en las que el mismo tramo de ADN extraído de dos individuos distintos se diferencian en uno o más pares de bases—. Estos lugares en los que se produce la variación servirían de señales para orientar nuestros esfuerzos a través de todo el genoma. El esfuerzo francés, bajo la dirección de Daniel Cohen y Jean Weissenbach en Généthon, un instituto de investigación genómica financiado por la Asociación Francesa contra la Distrofia Muscular, no tardó en producir excelentes mapas. Al igual que el Wellcome Trust al otro lado del Canal de la Mancha, la institución benéfica francesa vino a cubrir parte de las necesidades creadas por una ayuda gubernamental insuficiente. Cuando en el impulso final se hizo necesario hacer un mapa físico detallado de los BAC, (*bacterial artificial chromosomes* o cromosomas artificiales bacterianos), el programa de John McPherson, del Centro del Genoma de la Universidad de Washington, fue el que hizo la principal aportación.

Mientras el PGH avanzaba a trompicones, persistía el debate sobre la mejor manera de proceder. Algunos señalaban que una gran parte del genoma humano está formado por lo que en la jerga profesional llamamos «basura», segmentos de ADN que aparentemente no codifican nada. En realidad, los segmentos que codifican proteínas —genes— solo constituyen una pequeña fracción del total. Por lo tanto, ¿por qué —se preguntaban esos críticos— debíamos secuenciar el genoma entero? ¿Por qué tomarse la molestia de secuenciar la basura? En realidad existe un método sumamente rápido y chapucero de garantizar una observación aislada de todos los genes codificadores del genoma usando la tecnología de la transcriptasa inversa descrita en el capítulo 5. Extraemos una muestra de ARN mensajero de cualquier tipo de tejido; si procede del cerebro, tendremos una muestra de ARN de todos los genes que se expresan en el cerebro. Utilizando la transcriptasa inversa podemos crear copias del ADN de estos genes, conocidas como ADNC (ADN complementario), y secuenciar después estos ADNC.

Sin embargo, este método rápido y chapucero no constituía una alternativa para realizar todo el trabajo. Como ahora sabemos (y hablaremos de ello más adelante), muchas de las partes más interesantes del genoma residen fuera de los

genes y son las que constituyen los mecanismos de control de la estimulación y supresión génicas. Y así, en el caso del análisis del ADN de tejido cerebral que se acaba de describir, tendremos una visión de conjunto de los genes que se activan en el cerebro, pero no tendremos ni idea de cómo se activan: las regiones reguladoras del ADN, enormemente importantes, no son transcritas en ARN por la enzima ARN polimerasa que copia el filamento de ADN en ARN mensajero.

Mientras trabajaba en el británico Medical Research Council (MRC), por entonces relativamente necesitado de dinero, Sydney Brenner inició este método basado en el ADN para abordar el descubrimiento de genes a gran escala. Con unos fondos para investigación limitados, estimó que secuenciar los ADN era la forma más eficaz de utilizar el poco dinero que tenía. Deseoso de cosechar los beneficios comerciales de las secuencias, el MRC no dejó que Brenner las publicara hasta que las compañías farmacéuticas británicas pudieran estar en disposición de sacarles provecho.

De visita en el laboratorio de Brenner, Craig Venter quedó impresionado por su método artesanal del ADN. Estaba impaciente por regresar a su laboratorio de los NIH a las afueras de Washington D.C., donde fue un entusiasta pionero de los primeros instrumentos automatizados de secuenciación del ADN, así que él mismo aplicaría la técnica a fin de encontrar un tesoro de nuevos genes. Con solo secuenciar una pequeña parte de cada uno, Venter pudo determinar si era o no conocido por la ciencia. En junio de 1991, Venter publicó un artículo en *Science* que se convertiría en referente, en el que describía la presunta identificación de trescientos treinta y siete nuevos genes a partir de similitudes con otros genes conocidos en las bases de datos de ADN.

Fue su primer contacto con la fama en el mundo de la genómica, y desde entonces apenas se ha bajado del escenario, un representante de los NIH le recomendó encarecidamente que solicitara una patente sobre estos nuevos genes, aunque en muchos casos no tenía ni la más remota idea de cuál era su función. Un año después de haber empezado a aplicar la técnica de un modo más general, Venter añadió dos mil cuatrocientas veintiuna secuencias a la lista presentada en la oficina de patentes. A mi juicio, la simple idea de patentar secuencias a ciegas sin saber para qué sirven era una afrenta: ¿qué era exactamente lo que se estaba protegiendo? Esta conducta solo podía contemplarse como una forma de apropiarse antes que nadie de los derechos económicos de un descubrimiento verdaderamente importante que algún otro pudiera aún realizar. Expuse mis objeciones a los responsables de los NIH, pero resultó en vano. La persistencia del organismo en respaldar este proceder —una política que posteriormente se anuló— significó el principio del fin de mi carrera de funcionario. Cuando Bernardine Healy, director de los NIH, me obligó a dimitir en 1992 tuve

sentimientos encontrados. Cuatro años sometido a la presión de Washington habían sido suficientes. Pero lo que realmente me importaba es que en el momento de mi partida el Proyecto Genoma Humano estaba indefectiblemente en marcha.

El reconocimiento de las posibilidades comerciales de patentar trozos del genoma despertó el apetito de Venter; quería más, pero lo quería todo: seguir formando parte de la comunidad académica, en la cual la información se compartía libremente y los sueldos eran bajos, e introducirse también en la esfera comercial, en donde sus descubrimientos podían mantenerse en secreto hasta que se autorizara la patente y pudiera sacar provecho. Con la ayuda de un patrocinador, el financiero Wallace Steinberg (inventor del cepillo dental Reach), Venter logró su deseo en 1992. Steinberg proporcionó setenta millones de dólares para fundar no una sino dos organizaciones: una sin ánimo de lucro, el Instituto para la Investigación Genómica (TIGR, The Institute for Genomic Research), que iba a dirigir Venter, y una compañía hermana, Ciencias del Genoma Humano (HGS, Human Genome Sciences), dirigida por William Haseltine, un biólogo molecular con inclinaciones comerciales. La cosa funcionaría de este modo: TIGR, el motor de la investigación, produciría rápidamente secuencias de ADN, y HGS, el brazo empresarial, explotaría comercialmente los descubrimientos. HGS dispondría siempre de seis meses para examinar los datos de TIGR antes de su publicación excepto cuando los hallazgos indicaran la posibilidad de crear un fármaco, en cuyo caso HGS dispondría de un año.

DEFLATION IN JAPAN STRATEGIES: BELLSOUTH, COMPAQ

BusinessWeek

MAY 8, 1995

A PUBLICATION OF THE MCGRAW-HILL COMPANIES

\$2.75

THE GENE KINGS

Two men have laid claim to a potential gold mine of genetic codes. Will they be able to cash in?

PAGE 72



William A. Haseltine, CEO,
Human Genome
Sciences

J. Craig Venter,
Director,
The Institute for
Genomic Research



Criado en California, Venter optó en un principio por dedicarse al surf en lugar de ir a la universidad. Pero un periodo traumático de un año como ayudante médico en Vietnam durante la guerra parece que le hizo cambiar de idea, y a su regreso a Estados Unidos obtuvo en poco tiempo una licenciatura y un doctorado en Fisiología y Farmacia por la Universidad de California en San Diego. Su paso del sector académico al comercial tuvo su lógica desde el punto de vista de su situación económica: según sus propias estimaciones, tenía dos mil dólares en el banco cuando fundó TIGR. Pero muy pronto iba a dar un vuelco a sus finanzas: a principios de 1993, la compañía farmacéutica británica SmithKline Beecham, deseosa de participar en la apuesta del genoma, pagó ciento veinticinco millones de dólares por la exclusiva de los derechos comerciales de los nuevos genes de Venter. Y un año después, el *New York Times* reveló que el 10 por ciento que suponía la participación en HGS de Venter estaba valorado en trece millones cuatrocientos mil dólares. Sin temor a los gastos, pagó cuatro millones de dólares por un yate de regatas de veinticinco metros de eslora, cuyo foque volante adornó con una imagen de sí mismo de seis metros.

En la década de 1970, William Haseltine había estudiado en Harvard bajo mi dirección y la de Wally Gilbert. Con posterioridad dirigiría un innovador departamento de investigación sobre el VIH en el Dana Faber Cancer Institute adscrito a la facultad de Medicina. Pero fue su matrimonio con la multimillonaria de la alta sociedad Gale Hayman (cocreadora del perfume imprescindible de la década de 1980, Giorgio Beverly Hills) lo que le dio una mayor capacidad de hacerse notar y garantizó que tuviera bastante más de dos mil dólares en el banco cuando fundó HGS. Incluso antes de hacerse empresario, su pertenencia a la jet set había provocado comentarios por parte de los miembros de su laboratorio de la facultad de Medicina de Harvard: «¿Cuál es la diferencia entre Bill Haseltine y Dios?». Respuesta: «Dios está en todas partes. Haseltine está en todas partes menos en Boston, donde debería estar».

Venter y Haseltine hicieron gala de ingenio o de una habilidad consumada en su pelea por patentar todo gen humano que pudieran encontrar a base de secuenciar los ADN. Pero el método resultó innegablemente eficaz. TIGR y HGS eran sencillamente el equivalente de los niños que acaparan todos los juguetes en el patio de recreo de modo que ningún otro niño pueda jugar con ellos.

En 1995, HGS pidió la patente de un gen llamado *CCR5*. El análisis preliminar de la secuencia indicó que el gen codificaba una proteína de superficie celular en el sistema inmunológico; por lo tanto valía la pena «poseerlo» ya que es posible

que tales proteínas sirvan como blanco de fármacos que atañen al sistema inmunológico. El *CCR5* formaba parte de un lote de ciento cuarenta patentes de genes similares que HGS solicitó. Pero en 1996 unos investigadores descubrieron la función del *CCR5* en la ruta a través de la cual el VIH, el virus causante del sida, invade las células T del sistema inmunológico. Hallaron también que las mutaciones del *CCR5* eran responsables de la resistencia al sida: se había observado que algunos varones homosexuales —que resultó que tenían genes *CCR5* mutados— nunca contraían la enfermedad a pesar de exponerse reiteradamente al VIH. De modo que el *CCR5* fue inmediatamente señalado como diana clave en nuestro ataque terapéutico al VIH. Pero aunque HGS no hiciera ningún tipo de aportación al arduo y riguroso trabajo científico que determinó el importante papel del *CCR5* en la infección del sida, esperaba beneficiarse enormemente por el mero hecho de haber sido el primero en poner sus manos sobre el gen, cobrando una cuota cada vez que se intentara aplicar dicho conocimiento. Haseltine se mostró implacable («Si alguien utiliza este gen en un programa dirigido a descubrir fármacos después de que la patente haya sido concedida [...] y lo hace con fines comerciales, ha infringido la patente»)[9] — e indignada: («Tendríamos derecho no solo a una indemnización por daños y perjuicios, sino a una indemnización doble o triple»)[10].

El hecho de patentar genes con este fin especulativo suponía un lastre terrible para la investigación médica y el desarrollo, lo que tenía repercusiones a largo plazo en que las opciones de tratamiento sean más escasas y de menor calidad. Los especuladores estaban patentando, de hecho, objetivos potenciales de fármacos: las proteínas sobre las que podría actuar cualquier medicamento o tratamiento aún por inventar. Para la mayoría de las grandes compañías farmacéuticas, las patentes sobre genes que constituyen objetivos de fármacos, registradas por empresas biotecnológicas que tienen poca o ninguna información biológica sobre su función, se convierten en píldoras envenenadas. Los elevados derechos de patente exigidos por los monopolios que descubren los genes inclinan la balanza económica en contra de la creación de fármacos. La clonación del objetivo de un fármaco constituye a lo sumo un 1 por ciento del trayecto que hay que recorrer hasta que el fármaco se autorice. Además, si una compañía produce un fármaco con un objetivo concreto para el cual posee también la patente sobre el gen implicado, esa compañía no tiene un incentivo inmediato para crear mejores fármacos para ese objetivo. ¿Por qué invertir en I+D cuando tu patente hace que la participación de otras compañías resulte prohibitivamente costosa, cuando no sencillamente ilegal?

La perspectiva de que el triunvirato TIGR/HGS/SmithKline Beecham tuviera el dominio comercial absoluto de las secuencias génicas humanas alarmó a la

comunidad dedicada a la biología molecular tanto en su vertiente académica como comercial. En 1994, Merck, una de las grandes empresas farmacéuticas y rival tradicional de SmithKline Beecham, entregó diez millones de dólares al Centro del Genoma de la Universidad de Washington en St. Louis para secuenciar los ADN humanos y hacerlos accesibles, dando así una estocada pública a HGS.

Más o menos por la misma época que TIGR y HGS tomaban las primeras medidas para comercializar el genoma, Francis Collins fue nombrado para sucederme como director de la contribución de los NIH al genoma. Collins era una elección excelente. Había demostrado ser un inmejorable cazador génico; tenía en su haber varios genes de enfermedades importantes, entre ellos los de la fibrosis quística, la neurofibromatosis (la llamada elefantiasis) y, como parte de un esfuerzo múltiple, la enfermedad de Huntington. Si se hubieran concedido premios en las primeras contiendas del torneo PGH —concursos de cartografía y caracterización de genes importantes— seguramente Collins se habría llevado la palma. Él mismo se apuntó los tantos a su manera: como la moto Honda Nighthawk era su modo de transporte preferido, sus compañeros añadían una pegatina a su casco cada vez que se cartografiaba un nuevo gen en su laboratorio.

Collins se había criado en el Valle del Shenandoah, Virginia, en una granja de noventa y cinco acres sin agua corriente. Al principio estudió en casa con sus padres —una profesora de arte dramático y un dramaturgo—, y a los siete años escribió y dirigió su propia adaptación teatral de *El mago de Oz*. Sin embargo, la malvada bruja de la ciencia arrastró a Collins, alejándole de una carrera en el teatro: después de doctorarse en Química física en Yale, entró a formar parte de la facultad de Medicina y de ahí pasó a dedicarse a la investigación en genética médica. Collins pertenece a una especie rara: la del científico fervorosamente religioso. Recuerda que en la universidad, «Yo era un ateo bastante detestable», pero eso cambió en la facultad de Medicina cuando «Contemplaba personas en condiciones médicas terribles que libraban batallas por sobrevivir que muchas de ellas perdían. Observaba cómo algunas personas se apoyaban en su fe y veía la fuerza que les daba»[\[11\]](#). Collins llevó al Proyecto Genoma Humano la calidad científica así como una dimensión espiritual de la que habían carecido sus predecesores.

A mediados de la década de 1990, con la cartografía inicial del genoma humano terminada y las tecnologías de secuenciación en rápido desarrollo, había llegado el momento de ponerse a trabajar en los aspectos esenciales de las A, T, G y C,

el momento de empezar a secuenciar. Ateniéndonos al plan esbozado en un comienzo por nuestra comisión de la NAS, abordamos en primer lugar una serie de organismos modelo: bacterias para empezar y después criaturas más complejas (con genomas más complicados). El humilde gusano nematodo, *C. elegans*, fue la primera gran tarea no bacteriana y constituyó el logro conjunto de John Sulston en el Centro Sanger de Gran Bretaña y Bob Waterston en la Universidad de Washington, proporcionando un excelente modelo de colaboración internacional. La secuencia del gusano, con sus noventa y siete millones de pares de bases, se publicó en diciembre de 1998. De un tamaño no mayor que una coma de esta página y con un número fijo de células, exactamente novecientas cincuenta y nueve(19), el gusano posee no obstante unos veinte mil genes.



La colaboración internacional (izquierda): científicos británicos y estadounidenses fueron los primeros en completar la secuenciación del genoma de un organismo complejo, el nematodo *C. elegans*. Los directores del proyecto (derecha), Bob Waterston y John Sulston, todavía encontraban tiempo para el ocio.

A primera vista, Sulston no parecía muy adecuado para desempeñar un papel principal en la «Gran Ciencia». Había pasado la mayor parte de su vida profesional mirando por un microscopio a fin de realizar con asombroso detalle una descripción completa, célula a célula, del desarrollo del gusano. Barbudo y entrañable, es hijo de un vicario de la Iglesia de Inglaterra y también un socialista de toda la vida que cree apasionadamente que el mundo de los negocios y el genoma humano no deberían tener nada en común. Al igual que Francis Collins, es un entusiasta de las motos: para sus traslados desde su casa a

las afueras de Cambridge al Centro Sanger utilizaba su máquina de 500 cc hasta que, justo cuando el PGH estaba cobrando velocidad, un accidente le dejó gravemente herido y, según sus propias palabras, su moto «quedó reducida a poco más que detalles»[\[12\]](#). El Wellcome Trust, que financiaba el Centro Sanger, se horrorizó al enterarse de que el científico al frente del proyecto se jugaba la vida cada vez que acudía al trabajo: «¡Después de que habíamos invertido tanto dinero en este tipo!»[\[13\]](#), se quejaba Bridget Ogilvie, la entonces directora del Trust.

El socio estadounidense de Sulston, Waterston, había estudiado ingeniería en Princeton y aportó muchos conocimientos prácticos al gran centro de secuenciación que dirigía en la Universidad de Washington en St. Louis. Waterston tiene la habilidad de extrapolar: partir de cero y acabar a lo grande. Un día que acompañó a su hija a correr descubrió que le gustaba y ahora es un corredor de maratón consumado. Durante el primer año de funcionamiento, su grupo solo secuenció cuarenta mil pares de bases del gusano, pero al cabo de pocos años la producción había aumentado enormemente, y Waterston fue uno de los primeros en instar a un supremo esfuerzo de secuenciación humana.

Pero al mismo tiempo que los colaboradores internacionales en el PGH empezaban a secuenciar organismos modelo, preparándose para el importante, toda la empresa se vio sacudida por el equivalente biológico molecular de un terremoto.

A Craig Venter y TIGR les había ido muy bien. Después de haber sacado partido durante bastante tiempo de su estrategia del ADNC para el descubrimiento de genes, Venter volcó su interés en secuenciar genomas completos. También en esto estaba convencido de la superioridad de su propio método. El PGH se había dedicado a cartografiar cuidadosamente la localización de los diferentes fragmentos de ADN en el cromosoma antes de secuenciarlos. De este modo, sabíamos ya que el fragmento A era contiguo al fragmento B y podríamos buscar solapamientos entre ellos cuando se tratara de unir la secuencia final. Venter prefería un método «de disparo sobre la totalidad del genoma» (WGS, *whole genome shotgun*) en el que no existía una cartografía inicial: simplemente se rompía el genoma en fragmentos aleatorios, se secuenciaban todos, se introducían todas las secuencias en un ordenador y dependía de este ordenarlas correctamente basándose en los solapamientos, sin ayuda de ningún tipo de información de posición previa. Venter y su equipo de TIGR demostraron que este método podía funcionar realmente, al menos en el caso de genomas sencillos: en 1995 publicaron la primera secuencia del genoma de una bacteria, *Haemophilus*

influenzae, utilizando este método.

Sin embargo, continuaba siendo dudoso que el WGS funcionara en el caso de un genoma grande y complejo como el humano (unas mil veces más largo que el simple genoma bacteriano). El problema son las repeticiones —segmentos de la misma secuencia que se producen en sitios distintos del genoma— que podrían, en principio, echar a perder un intento de secuenciación mediante el método WGS. Estas repeticiones podrían muy bien despistar incluso al algoritmo informático más sofisticado. Si, por ejemplo, una repetición se presenta en los fragmentos A y P, el ordenador podría situar erróneamente A al lado de Q y no en su posición adecuada al lado de B. Por su parte, el PGH había discutido esta situación hipotética cuando pensó en utilizar el método WGS, y a tenor de los cuidadosos cálculos de Phil Green en Seattle, el consorcio resolvió que la enorme cantidad de secuencias repetidas de ADN basura del genoma humano embrollaría un esfuerzo semejante.

En enero de 1998, Mike Hunkapiller, de la compañía ABI fabricante de máquinas secuenciadoras automatizadas, invitó a Venter a probar su modelo más reciente, el PRISM 3700. Venter se quedó impresionado, pero nada podía haberle preparado para lo que vino a continuación. Hunkapiller le sugirió que creara una nueva compañía, financiada por la compañía matriz de ABI, PerkinElmer, para secuenciar el genoma humano. Venter no dudó en abandonar TIGR; hacía mucho tiempo que las relaciones con Haseltine y HGS se habían agriado. Así que no perdió tiempo en fundar la empresa que más tarde se llamaría Celera Genomics. El lema de la empresa era: «Lo que importa es la rapidez. El descubrimiento no puede esperar». El plan: secuenciar el genoma humano completo mediante WGS utilizando trescientas de las máquinas de Hunkapiller y la mayor concentración de ordenadores aparte del Pentágono. El proyecto tendría una duración de dos años y costaría entre doscientos y quinientos millones de dólares.

La noticia la divulgó el *New York Times* en mayo de 1998, justo antes de que los líderes de lo que vendría a llamarse el Proyecto Genoma Humano público (en oposición al privado) se reunieran en el Laboratorio de Cold Spring Harbor. Por decirlo suavemente, la noticia no fue bien recibida. El proyecto público global ya había gastado unos mil novecientos millones de dólares (de dinero público) y ahora, tal como lo contaba el *Times*, no podíamos demostrar que el dinero hubiera servido para nada más que la secuencia del genoma del ratón; mientras Venter, como quien no quiere la cosa, conseguía fácilmente el santo grial, el genoma humano. Lo que resultaba especialmente exasperante era su desprecio por lo que se dio en llamar los «principios de las Bermudas». En 1996, en un congreso sobre el PGH en las Bermudas —una reunión a la que Venter asistió— se había acordado que los datos de las secuencias debían ponerse en circulación

tan pronto se conociesen. Todos coincidimos en que la secuencia del genoma debía ser pública. Venter, por entonces un renegado, tenía ideas muy diferentes: declaró que retrasaría tres meses la publicación de los datos de nuevas secuencias para vender las patentes a las compañías farmacéuticas y a todos los demás grupos que estuvieran interesados en comprar un avance preliminar.

Casualmente, Michael Morgan, del Wellcome Trust, logró dar un impulso al proyecto público justo unos días después del anuncio de Venter, al declarar que duplicaría su contribución al Centro Sanger aumentando su monto a unos trescientos cincuenta millones de dólares. Aunque el momento elegido para hacer el anuncio hizo que pareciera una respuesta directa al desafío de Venter, lo cierto es que el aumento de fondos se había estado planificando durante algún tiempo. Poco después, el Congreso de Estados Unidos también reforzó su propia contribución a las arcas del PGH público. La carrera había comenzado. En realidad, desde el primer momento iba a haber siempre al menos dos ganadores, y a la ciencia lo único que le iba a ocurrir era la posibilidad de beneficiarse de dos secuencias del genoma humano: la una para cotejar la otra (con más de tres mil millones de pares de bases implicados era inevitable que hubiera algún que otro error). Otro ganador sería seguramente ABI, que tenía la posibilidad de vender muchas más máquinas secuenciadoras PRISM ya que ahora la mayoría de los laboratorios del proyecto público no tendrían más remedio que comprarlas para estar a la altura de Venter.

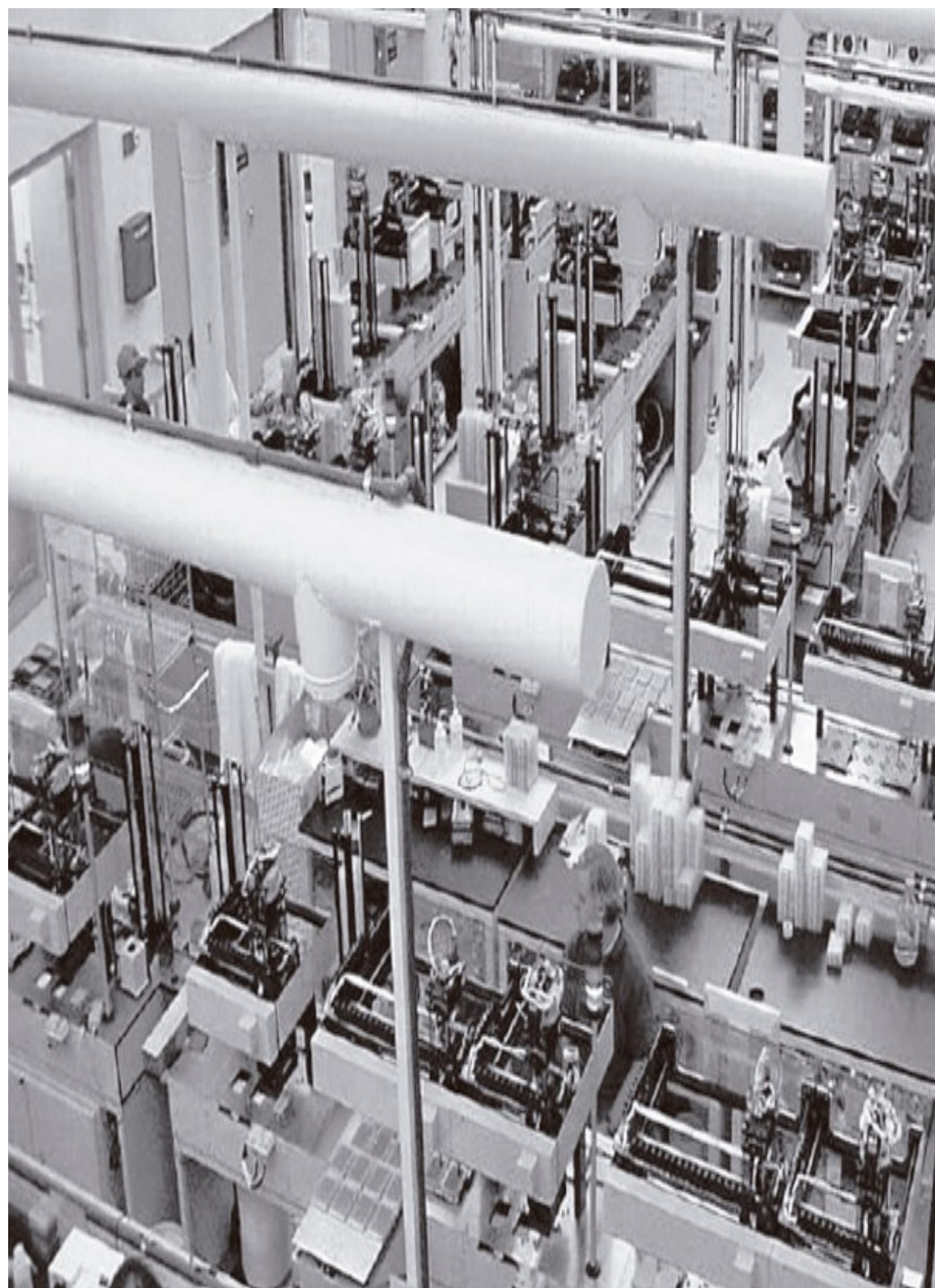
Los mordaces intercambios de palabras entre los líderes de los proyectos público y privado llegarían a constituir un elemento permanente de las páginas científicas de los periódicos durante los dos años siguientes. Este trajín llegó a un punto que indujo al presidente Clinton a ordenar a su asesor científico: «Arréglalo, [...] haz que estos tipos colaboren»[\[14\]](#). A pesar de todo, la secuenciación avanzaba y Venter demostró que el método WGS podía funcionar en un genoma de tamaño respetable cuando, en colaboración con el grupo de la mosca de la fruta del consorcio público, anunció a principios del 2000 que había completado un borrador preliminar del genoma de la *Drosophila*. Sin embargo, este contiene relativamente pocas secuencias repetitivas de ADN basura, por lo que el éxito de Celera no garantizaba en modo alguno que el WGS funcionara en el genoma humano.

Nadie fue tan decisivo como Eric Lander para responder al desafío de Celera. Él fue quien imaginó un proceso de secuenciación totalmente automatizado en el que los robots sustituirían a los técnicos, y quien tuvo el empuje necesario para hacerlo realidad. El historial profesional de Lander demuestra que verdaderamente sabía lo que es la resolución. Nacido en Brooklyn, fue un fenómeno de las matemáticas en el Instituto Stuyvesant de Manhattan y llegó a

obtener el primer premio en la Búsqueda de Talentos Científicos de la Westinghouse; posteriormente fue el alumno de su promoción que pronunció el discurso de despedida en Princeton (1978), antes de obtener su doctorado en Oxford con una beca Rhodes. Un Premio MacArthur al «talento» en 1987 casi pareció superfluo. A propósito, su madre no sabe cómo sucedió todo esto: «Me encantaría decir que soy responsable, pero no es cierto... Debería decir que no fue intencionado»[\[15\]](#).

Lander descubrió finalmente que las matemáticas puras constituían «una disciplina solitaria y monástica»[\[16\]](#). Extraordinariamente sociable para los usos de su especialidad, se había incorporado al cuerpo docente, más extravertido, de la Escuela de Negocios de Harvard; pero pronto se vio interesado e intrigado por los trabajos de su hermano menor, un neurocientífico. Esto le estimuló a aprender biología de forma autodidacta, trabajando de noche en los departamentos de Biología de Harvard y el MIT, y durante ese tiempo rara vez perdió el ritmo en su tarea diurna en la Escuela de Negocios: «Adquirí bastantes conocimientos de biología molecular por las esquinas», dice. «Y por aquí hay una gran cantidad de esquinas muy buenas»[\[17\]](#). En 1990 era profesor de Biología en una de esas esquinas, el Instituto Whitehead del MIT.

Incluso entre el llamado G5 —los cinco centros más importantes del proyecto público que también incluían el Centro Sanger, el Centro de Secuenciación del Genoma de la Universidad de Washington, la Escuela de Medicina Baylor y el DOE en Walnut Creek— el laboratorio de Lander sería el que hiciera la mayor aportación de secuencias de ADN. Su equipo del MIT fue responsable también de gran parte de la enorme aceleración de la productividad en la recta final que culminó en la publicación del borrador del genoma. El 17 de noviembre de 1999, el proyecto público celebró su milmillonésimo par de bases, con la secuenciación de una G. Cuatro meses después, el 9 de marzo de 2000, una T fue la base dos mil millones. El G5 funcionaba a toda máquina. Puesto que Celera utilizaba los datos del proyecto público, que se divulgaban inmediatamente por Internet y ahora fluían a buen ritmo, Venter, decidió finalmente, tal vez dándose un respiro en un trabajo agobiante, reducir a la mitad la labor de secuenciación inicialmente encomendada a Celera.



La producción en masa se une a la secuenciación del ADN: el Instituto Whitehead del MIT.

Mientras la carrera pública-privada alcanzaba su punto álgido en los medios de comunicación, entre bastidores el centro de atención se desplazaba cada vez más sobre el grupo de expertos matemáticos del proyecto, científicos recluidos en reductos aislados entre hileras de ordenadores. Eran ellos los que tenían que dar sentido a todas esas toscas secuencias de A, T, G y C. Tenían ante sí dos tareas fundamentales. La primera era ensamblar una secuencia final completa a partir de los múltiples fragmentos inconexos de los que se disponía. La mayor parte de ellos se habían secuenciado numerosas veces, de modo que tenían a mano material suficiente para varios genomas, material que debía ser ordenado en una única secuencia «canónica». Desde el punto de vista informático se trataba de una labor titánica. La segunda tarea consistía en averiguar la verdadera identidad de cada tramo en la secuencia final y, sobre todo, la localización exacta de los genes. La identificación de los componentes del genoma —la distinción entre un segmento de A, T, G y C, simple morralla sin sentido, y otro que codificaba una proteína— dependía de una metodología basada en el empleo intensivo de ordenadores.

En el corazón de las operaciones informáticas de Celera estaba Gene Myers, el científico que defendió primero y con más ahínco el método WGS. Junto con James Weber, de la Fundación Marshfield para la Investigación Científica de Wisconsin, Myers había propuesto que el proyecto público adoptara el WGS mucho antes incluso de que existiera Celera. De modo que para él, el éxito de la propuesta de Celera era una cuestión de orgullo y reivindicación.

Sustentada como estaba por las marcas genéticas cartografiadas previamente, la tarea del proyecto público de ensamblar la secuencia, aunque enorme, parecía menos desalentadora que aquella a la que Myers se enfrentaba en el ámbito del WGS carente de marcas. (En su análisis final, Celera utilizó la información cartográfica del proyecto público de la que podía disponerse libremente.) En realidad, al descansar sobre la posesión de esas marcas, el proyecto público había infravalorado bastante su propio problema informático, de modo que, mientras Celera aumentaba su capacidad informática, el proyecto público seguía centrado en preparar la secuenciación. Hasta mucho más tarde los jefes del proyecto público no se dieron cuenta de que, a pesar del mapa, también ellos, como el famoso padre enfrentado a las piezas de una bicicleta nueva el día de Nochebuena, tenían en sus manos un importante problema de ensamblaje. La fecha para la terminación (y ensamblaje) del «borrador preliminar» se había fijado para finales de junio. Pero a primeros de mayo, el proyecto público seguía

sin tener los medios adecuados para ensamblar todas sus secuencias. Su *deus ex machina* se encarnó en un estudiante de la UC Santa Cruz.



Jim Kent utilizó cien ordenadores para ensamblar el borrador preliminar del genoma para el proyecto público.

Su nombre era Jim Kent y parecía un componente de los Grateful Dead. Se había dedicado a programar ordenadores desde los comienzos de la era de los PC, escribiendo códigos para gráficos y animaciones; pero luego decidió licenciarse para poder formar parte de la bioinformática, la nueva especialidad dedicada a analizar las secuencias de ADN y proteínas. Comprendió que había terminado con la programación comercial cuando recibió el voluminoso paquete de doce CD-ROM de Microsoft destinado a los creadores de programas para Windows 95: «Pensaba que todo el genoma humano podría caber en un CD-ROM y que, además, no cambiara cada tres meses». En mayo tuvo la seguridad de estar en condiciones de resolver el tan cacareado problema de ensamblaje y convenció a su universidad de que le «prestara» cien PC comprados recientemente con fines docentes. Luego se embarcó en una actividad frenética de programación de cuatro semanas; por las noches se ponía hielo en las muñecas para evitar que se le agarrotaran durante el día mientras producía grandes cantidades de códigos informáticos. Su plazo vencía el 26 de junio, cuando debía anunciarse la terminación del borrador preliminar. Acabado el programa, puso sus cien PC a trabajar y el 22 de junio su equipo de ordenadores resolvió el problema de ensamblaje del proyecto público. En Celera, Myers estuvo a punto de llegar tarde, pues terminó su ensamblaje la noche del 25 de junio.

Entonces llegó el 26 de junio de 2000. Bill Clinton en la Casa Blanca y Tony Blair en el 10 de Downing Street anunciaron simultáneamente el primer borrador del PGH completo. La carrera se declaró empatada y los honores se iban a compartir por igual. Felizmente, los grupos opuestos lograron dejar a un lado sus rencillas, al menos momentáneamente. Clinton declaró: «Hoy, estamos aprendiendo el lenguaje con el que Dios creó la vida. Con este nuevo y profundo conocimiento, la humanidad está al borde de alcanzar un nuevo e inmenso poder para curar enfermedades»[\[18\]](#). Grandes palabras para una gran ocasión. Era imposible no sentirse orgulloso por un logro que la prensa enseguida comparó con el primer alunizaje del Apolo, aun cuando la fecha «oficial» del triunfo fuera algo arbitraria. La secuenciación no estaba en modo alguno terminada y habrían de pasar casi ocho meses antes de que los artículos científicos que resumían el genoma se publicaran simultáneamente: el consorcio público en *Nature*; Venter y

sus colegas de Celera en *Science*. Se ha insinuado que la elección del momento no la dictó el plan de trabajo del PGH sino los programas de actividades de Clinton y Blair.



26 de junio de 2000: Con un borrador preliminar en su poder, Craig Venter y Francis Collins abandonaron temporalmente sus rivalidades para disfrutar de la atención presidencial.

Lo que el resplandor publicitario de la Casa Blanca pasó por alto fue el hecho de que el objeto de celebración no era más que un borrador preliminar del genoma humano. Todavía quedaba mucho trabajo por hacer. En realidad, solo se habían publicado las secuencias razonablemente completas de dos de los cromosomas más pequeños, el 21 y el 22. Y ni siquiera estos podían presumir de tener secuencias ininterrumpidas de cromosomas. En cuanto a los demás cromosomas, algunas de sus secuencias estaban plagadas de lagunas. Dándose cuenta de que era posible que pasaran años, e incluso décadas antes de que pudieran secuenciarse todas las bases del genoma humano, Collins y sus colegas tuvieron que decidir en qué momento podría declararse completo el PGH a todos los efectos. Se fijaron el plazo de abril de 2003 para suplir la mayor parte de las carencias y garantizar una secuencia completa y exacta, una secuencia «esencialmente completa», con al menos el 95 por ciento de la secuencia terminada con un índice de error de menos de una base por cada diez mil. La fecha, no por coincidencia, señalaba el cincuenta aniversario del artículo que Francis Crick y yo habíamos publicado en *Nature* con la descripción de la doble hélice. Collins señaló con orgullo justificado que el Proyecto Genoma Humano se había completado «antes de plazo y por debajo del presupuesto».



En el exterior de la Casa Blanca (de izquierda a derecha): yo con Eric Lander (Whitehead, MIT), Richard Gibbs (Baylor, Houston), Bob Waterston (St. Louis), Rick Wilson (St. Louis).

Uno de los responsables de instar al conjunto internacional de centros de secuenciación a superar los obstáculos finales fue Rick Wilson, el fanfarrón oriundo del Medio Oeste que sucedió a Bob Waterston como director del centro de la Universidad de Washington. El control de calidad es el objetivo propuesto, de modo que a cada cromosoma le ha sido asignado un coordinador que supervise los avances y asegure que su encargo satisface las especificaciones generales del proyecto. De vez en cuando se producen fallos —por ejemplo, un fragmento errante de la secuencia del arroz se introdujo furtiva y misteriosamente en la base de datos— pero los métodos de criba han resultado eficaces en la eliminación de tales contaminantes.

En la década transcurrida desde que tuvimos las agallas de declarar culminado el Proyecto Genoma Humano, los científicos han seguido indagando y poniendo el genoma bajo el proverbial microscopio, como arqueólogos que levantan y catalogan meticulosamente capa tras capa de tierra en busca de preciados artefactos históricos. La secuencia de referencia obtenida por el consorcio público sigue siendo una valiosísima base, pero después de años de minuciosos análisis —entre los que se incluyen varios grandes proyectos internacionales desarrollados sobre los mismos principios de colaboración en equipo y datos públicos y abiertos consagrados en el Proyecto Genoma Humano— contamos ahora con un conocimiento mucho más profundo de la pura variación genética en poblaciones diferentes y de la cartografía en tres dimensiones del genoma del núcleo celular, además de una creciente apreciación de los elementos funcionales de la secuencia y de las modificaciones químicas concordantes que gobiernan la activación o desactivación de los genes. Todos estos descubrimientos han sido posibles gracias a los espectaculares avances ocurridos en la tecnología de la secuenciación del ADN, que ha multiplicado el rendimiento por un millón en menos de una década.

El Proyecto Genoma Humano supuso un logro histórico, pero se trataba solo de una simple secuencia de referencia, un genoma mosaico hecho de trocitos sueltos de los veinte voluntarios que contestaron a un anuncio aparecido en un periódico de Buffalo y que donaron las muestras de ADN que constituirían la base del maratón de secuenciación que supuso el proyecto. Quizá Buffalo parezca una elección peculiar, pero era el hogar de Pieter de Jong, un genetista molecular

holandés que vivía en Roswell Park y que es ampliamente considerado como el mayor experto en la construcción de las importantísimas bibliotecas de BAC — el precursor clave del ADN— que hemos descrito antes. Nunca sabremos quiénes fueron exactamente los donantes del genoma de referencia, pero el análisis de David Jaffe y sus colegas del Broad Institute indica que hay una gran cantidad de contribución afroamericana. El genoma de referencia ha proporcionado el punto de partida, como una de esas siluetas dibujadas que se traza siguiendo la línea que forman unos números, dejando que los futuros investigadores coloreen las casi infinitas variaciones de las secuencias humanas, de norte a sur y este a oeste.

WANTED

20 Volunteers

to participate in the

Human Genome Project

a very large international scientific research effort.

The goal is to decode the human hereditary information (*human blueprint*) that determines all individual traits inherited from parents. The outcome of the project will have tremendous impact on future progress of medical science and lead to improved diagnosis and treatment of hereditary diseases.

Volunteers will receive information about the project from the Clinical Genetics Service at Roswell Park, and sign a consent form before participating.

No personal information will be maintained or transferred.

Volunteers will provide a one-time donation of a small blood specimen. A small monetary reimbursement will be provided to the participants for their time and effort.

Individuals must be at least 18 years of age.

Persons who have undergone chemotherapy are not eligible.



For more information please contact the
Clinical Genetics Service
845-5720 (9:00 am - 3:00 pm)
March 24 - 26, 1997

Anuncio original aparecido en 1997 en *Buffalo News* pidiendo voluntarios para aportar su ADN al Proyecto Genoma Humano.
Cortesía de Pieter de Jong.

El International Haplotype Mapping Project (o proyecto «HapMap», para abreviar) inició el proceso de catalogación de esta plétora de variaciones. Ya hemos visto cómo, por cortesía de la revolución ocurrida en la década de 1980 en la cartografía de genes, los científicos hicieron grandes progresos en la identificación de las mutaciones responsables de cientos de enfermedades hereditarias. Pero identificar las causas genéticas que contribuyen a mostrar susceptibilidad a enfermedades comunes como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer requieren un estudio general de la variación genética. El objetivo del proyecto HapMap era identificar todos los sitios del genoma que muestran variaciones en al menos un 1 por ciento de los humanos. Al compilar la identidad y la ubicación de millones de estos polimorfismos de un solo nucleótido o SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*), los investigadores han reunido un enorme tesoro de marcadores de los que pueden seleccionar conjuntos representativos para desarrollar sus estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *Genome-wide association study*) a gran escala e identificar los genes que están implicados en las enfermedades comunes (véase el capítulo 12).

Siguiendo unas cuidadosas directrices éticas, el proyecto HapMap se centró en doscientos setenta individuos anónimos elegidos entre cuatro grupos de población geográficamente diversos: yoruba, chino han, japonés e individuos de Utah de ascendencia europea. EL consorcio público-privado empezó haciendo un cribado del ADN de los voluntarios del proyecto HapMap, buscando tres millones de SPN en todo el genoma. La mayor parte del trabajo de genotipificación se hizo en Perlegen, una filial de Affymetrix, pionera de los chips genéticos, y construyó un marco de más de tres millones de SNP uniformemente interespaciados, que funcionaban como indicadores cada novecientos o mil bases de media, y que prepararon el terreno para el desfile de GWAS del Wellcome Trust y otros organismos. El catálogo de SNP humanos excede hoy los diez millones, espaciados cada trescientas bases de media. El propio proyecto HapMap fue superado por el Proyecto 1000 genomas y, una vez cumplido su trabajo, finalmente retirado en 2016.

Una de las razones de ser más importantes del Proyecto Genoma Humano fue reunir la «lista de partes» del cuerpo humano. Al alcanzar un catálogo de unos

veinte mil genes —muchísimo más pequeño de los que se pensaba comúnmente tan solo una década antes— nos quedábamos aún con el desconcertante asunto de cuál era el propósito, si es que había alguno, de los océanos de «ADN basura». ¿Acaso esta «materia oscura» es simplemente el detrito de eones de evolución, los residuos en la secuencia vertebral de antiguas inserciones virales y reorganizaciones genómicas, o cumplen alguna misteriosa función?

Para abordar esta cuestión se lanzó otro proyecto internacional. El proyecto ENCODE (*Encyclopedia of DNA Elements*, Enciclopedia de elementos de ADN) reunió a más de cuatrocientos científicos de treinta y dos países que trabajaron en el laboratorio durante cinco años (un total estimado de trescientos años de tiempo informático) para adivinar el misterio del ADN basura). ENCODE observaría el genoma con nuevos ojos y lo vería en alta definición, a diferencia de la borrosa cinta de vídeo que veíamos antes. En 2012, los colaboradores de ENCODE publicaron un libro con sus hallazgos, treinta capítulos que compilaban artículos publicados en *Nature* y en varias otras revistas. Los resultados generaron casi tanta controversia como las guerras del genoma de finales de la década de 1990. Según los autores de ENCODE, el 80 por ciento del genoma humano debería definirse como «funcional», lo que significa que desempeñan algún tipo de papel bioquímico, como proveer de lugares de unión («potenciadores» o «amplificadores» y «promotores», en jerga genética) a los factores de transcripción o a las proteínas reguladoras que activan o desactivan los genes. El proyecto también arrojó luz sobre fragmentos de nuestro ADN que no se comprendían bien entre los genes que dan origen a las transcripciones de ARN; a diferencia del ARN mensajero, estas, por alguna razón, no se traducen en proteínas. En lugar de descartar amplios fragmentos de la secuencia del genoma como mera basura, ENCODE afirmaba que estas fracciones contenían en realidad rastros y artefactos inapreciables, como el clásico baúl olvidado en el ático.

Esta afirmación, enormemente citada, sobre el 80 por ciento que han lanzado los autores de ENCODE ha sido ferozmente debatida. La controversia gira en torno a la definición de «funcional». Ewan Birney explica, en calidad de uno de los principales arquitectos de ENCODE, que la cuestión se reduce a lo siguiente: ¿el elemento del genoma altera la bioquímica de la célula o cambia el fenotipo (la apariencia) de un organismo de algún modo? En otras palabras, las pruebas de la transcripción bastan como prueba de la funcionalidad, aunque hay quienes defenderían que las cosas no son tan simples. Para el 8 por ciento del genoma, existen pruebas inequívocas de que existe contacto físico entre el ADN y proteínas como los factores de transcripción. Ciertamente es que la función del otro 72 por ciento de nuestro ADN «funcional» no se entiende en ninguna medida. Aun así, ENCODE, arroja pruebas convincentes de que incluso esas secuencias muy

alejadas de las regiones codificadoras de genes regulan algún aspecto de la expresión genética. Birney señala que el 60 por ciento del genoma se caracteriza hoy como exónico o intrónico, «así que ver una suma de un 20 por ciento más sobre este 60 por ciento esperado no resulta sorprendente»[\[19\]](#).



Los libros de la vida: Cas Kramer y sus colegas de la Universidad de Leicester imprimieron la secuencia completa del genoma humano. Cada grupo de volúmenes representa un cromosoma diferente. Esta enciclopedia de información está codificada en cada una de las células del cuerpo humano.

Cortesía de Cas Kramer, Universidad de Leicester.

El Proyecto Genoma Humano perdurará como una proeza tecnológica extraordinaria. Si alguien hubiera insinuado en 1953 que al cabo de cincuenta años todo el genoma humano estaría secuenciado, Crick y yo habríamos soltado una carcajada y le habríamos invitado a otra copa. Y semejante escepticismo seguiría siendo válido veinticinco años después, cuando finalmente se idearon los primeros métodos de secuenciación del ADN. Esos métodos constituyeron indudablemente un triunfo tecnológico, pero de todos modos la secuenciación era un trabajo penosamente lento: en aquellos momentos, incluso generar la secuencia de un gen pequeño cuya longitud fuera de unos pocos cientos de pares de bases era una tarea considerable. Y ahora nos encontrábamos, justo otros veinticinco años después, celebrando la terminación de una secuencia de tres mil doscientos millones de pares de bases. Pero también debemos tener presente que el genoma es mucho más que un monumento a nuestra magia tecnológica, por muy asombrosa que sea: cualquiera que fuese la motivación política inmediata, esa celebración de la Casa Blanca estaba plenamente justificada al proclamar las posibilidades de un arma nueva y maravillosa en nuestra lucha contra la enfermedad y, aún más, una nueva era en nuestro conocimiento de cómo se forman y cómo funcionan los organismos, y de qué es lo que nos separa biológicamente de las demás especies; dicho de otro modo, qué es lo que nos hace humanos. Pero antes de entrar en esa cuestión, exploremos la asombrosa revolución que ha ocurrido en la secuenciación del ADN y el análisis del genoma desde aquel memorable día de verano del año 2000 en que dimos nuestros primeros pasitos hacia la era del genoma.

Un día, a finales de 2005, recibí una llamada telefónica inesperada de un empresario del sector de la biotecnología llamado Jonathan Rothberg. Aunque no le conocía personalmente, sí estaba vagamente al tanto de sus logros. A principios de la década de 1990, Rothberg había fundado una empresa en Connecticut, a poca distancia en ferry, a través del estrecho de Long Island, de Cold Spring Harbor. Como muchas otras biotecnológicas de la época, la empresa de Rothberg, llamada Curagen, disfrutó de un paseo en cohete espacial y de una valoración de mercado absurda hasta que la gravedad obligó a sus acciones a caer a tierra. Sin embargo, para entonces Rothberg había derivado de esta una filial llamada 454 Life Sciences para desarrollar un nuevo tipo de instrumento de secuenciación de ADN —yo no tenía ni idea de qué quería decir el «454»—. Sí sabía que lo había logrado, porque en agosto de 2005 había leído un artículo en *Nature* del que él era el coautor en el que se describía el nuevo secuenciador de 454. Fue el primero de los llamados sistemas de secuenciación de nueva generación.

Más tarde conocí la génesis de 454: en 1999, la mujer de Rothberg había dado a luz a un bebé azul que fue llevado de inmediato a la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital. Mientras esperaba ansioso que le dieran alguna información, Rothberg sacó de su maletín una revista de informática que llevaba en portada una imagen del último microprocesador de alto rendimiento. Entonces se produjo un momento eureka en el que Rothberg proyectó la posibilidad de aplicar los rasgos distintivos de la revolución informática —la miniaturización y la paralelización— a un nuevo sistema de secuenciación de ADN que pudiera suplantar al método de secuenciación de Sanger. E imaginó que, tal vez, algún día este sistema ofrecería a los angustiados padres de recién nacidos enfermos la posibilidad de obtener un diagnóstico rápido. (El bebé de los Rothberg se puso bien.)

Un par de meses después, Rothberg vino a verme a Cold Spring Harbor. Era un hombre alto, ligeramente desaliñado, con una mata despeinada de cabello rizado, descripción que no está muy lejos de la de mí mismo en mis días de

juventud. Rothberg venía con una propuesta muy inusual: ¿estaría interesado en hacer de conejillo de indias de la genómica y convertirme en la primera persona del mundo en tener su secuencia de ADN completamente decodificada? No tardé mucho en aceptar, no porque tuviera unas ganas enormes de ser el primero, y mucho menos de escudriñar en mi propio genoma, sino porque creí que el ejercicio podía tener una utilidad educativa.

Accedí a que secuenciara mi genoma y a que el resultado se compartiera públicamente. Solo puse una condición: no tenía ningún interés en saber nada en absoluto sobre un gen en particular del cromosoma 19 llamado *APOE* (apolipoproteína E). Allen Roses, un neurogenetista de la Universidad de Duke (que tristemente murió, en 2016, de un ataque al corazón, en el Aeropuerto Internacional John F. Kennedy cuando iba de camino a un congreso) había demostrado de forma convincente que hay una versión (o alelo) rara de este gen, llamada *APOE4*, que está asociada con un aumento del riesgo de sufrir la enfermedad de Alzheimer, en especial en los casos en los que el individuo hereda dos copias de la variación E4. Una de mis tías había padecido Alzheimer, y yo no tenía ningún deseo de perder el tiempo preocupándome por una posible predisposición genética a esta enfermedad tan horrible.



El primero de muchos: tomando posesión de un disco duro externo que contiene la secuencia de mi genoma de manos del fundador de 454, Jonathan Rothberg, en mayo de 2007.
Cortesía de Jonathan Rothberg.

Después de la visita de Rothberg, no volví a saber nada de aquello durante aproximadamente un año, pero a finales de 2006, su grupo volvió a ponerse en contacto conmigo para recoger una muestra de sangre. La tecnología de la empresa había progresado considerablemente, con la consiguiente disminución en los costes de la secuenciación. Ahora el equipo de Rothberg tenía la muestra de ADN para iniciar el «Proyecto Jim». En mayo de 2007, viajé a Houston a la presentación del genoma como invitado de honor. La secuenciación en sí la habían llevado a cabo los científicos de 454, pero ese proceso era relativamente menor comparado con la tarea hercúlea a la que iban a enfrentarse los bioinformáticos y los genetistas que trataban de dar sentido a los miles de millones de bases de datos. Para ello, Rothberg había colaborado con un equipo de científicos del Baylor College of Medicine, dirigido por los genetistas Richard Gibbs y Jim Lupski, la experta en bioética Amy McGuire, y un bioinformático llamado David Wheeler. En la ceremonia, Rothberg me regaló un disco duro externo que contenía mi código genético completo. (Hay que señalar que cuando se dice que un genoma ha sido secuenciado, no significa que se haya hecho una sola vez, sino un promedio de treinta veces, o 30X, para asegurar que cada región queda suficientemente cubierta para poder obtener algunos datos. En un entorno clínico, la densidad de esta cobertura suele ser aún mayor, digamos 45X.) Alguien había atado apresuradamente una superflua cintita roja alrededor del disco, pero no me puedo quejar; Rothberg estimó el coste de la secuenciación en alrededor de un millón de dólares.

En realidad, me vi más que un poco decepcionado por lo que reveló mi secuencia de ADN, o mejor dicho, por lo que dejó de revelar. En la cena de la noche anterior, el grupo de Baylor me había dado un adelanto de lo más destacado. A causa de una variante de ADN en el gen que codifica una importante enzima llamada citocromo P450, resulta que metabolizo con lentitud ciertos fármacos, entre ellos mi medicación para la presión arterial. De hecho, me había dado cuenta de que tomarlo me hacía sentir somnoliento. Armado con esta información genética, tenía sentido reducir la dosis, cosa que he hecho hasta el día de hoy. Esa era información procesable. Por otro lado, al principio me preocupó saber que tenía algunas variaciones sospechosas en el gen BRCA1 del cáncer de mama, lo que podría tener graves consecuencias para la salud de mis sobrinas si también portaban estos marcadores. Pero entonces Mary-Claire King —que en 1990 había conseguido, célebremente, cartografiar el gen BRCA1

(como veremos en el capítulo 14) y que ha estudiado su impacto en cientos de familias con cáncer de mama— me contó que las variantes en mi secuencia no eran más que «polimorfismos irlandeses benignos».

Lincoln Stein, mi antiguo colega en Cold Spring Harbor, hizo una web para alojar la secuencia completa de mi genoma, salvo el antes mencionado gen *APOE*. Sin embargo, habíamos pasado una cosa por alto: dado que el ADN lo heredamos en bloques, como cuando las cartas de una baraja se juntan al mezclarlas, un genetista medianamente hábil sería capaz de inferir la identidad de mis variantes *APOE* simplemente inspeccionando el genotipo de los genes adyacentes del cromosoma 19. Este detalle lo señaló públicamente un joven llamado Michael Carias, que mantiene y edita un repositorio online de variantes de ADN de relevancia médica llamado SNPedia. Stein actuó rápidamente y eliminó unos treinta genes que abarcan aproximadamente un millón de bases a cada lado del gen *APOE*. Pido disculpas por las posibles molestias resultantes.

James Watson's Personal Genome Sequence



README: How do I use the James Watson Genome Browser?

Downloads: Download bulk JVI polymorphisms. For the complete data set, please go to the NCBI Trace Archive and search for CENTER_NAME = 'CSH' and CENTER_PROJECT = 'Project Jm'.

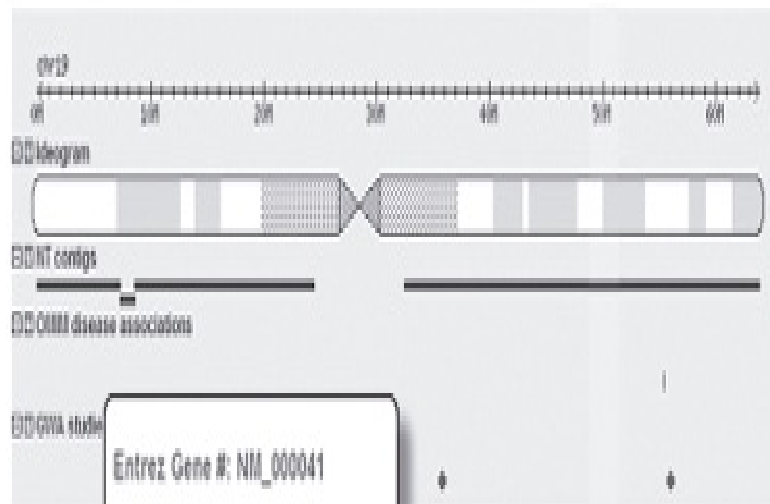
Showing 2.586 Mbp from chr19, positions 48,809,514 to 51,395,851

[Instructions](#)

[\[Hide banner\]](#) [\[Bookmark this\]](#) [\[Link to image\]](#) [\[High-res image\]](#) [\[Help\]](#) [\[Reset\]](#)

[Search](#)

[Overview](#)



[Region](#)

[Details](#)

[Entrez genes](#)



[James Watson genotypes](#)



Cuidado con el hueco: la secuencia de mi genoma se publicó entera online salvo por una pequeña sección del cromosoma 19 que flanquea el gen *APOE*, asociado con la enfermedad de Alzheimer.

En 2007, solo había otra persona cuyo genoma estuviera secuenciado completo. El individuo en cuestión, nada sorprendentemente, era Craig Venter, quien había iniciado el proyecto en Celera Genomics una década antes, en el momento álgido del Proyecto Genoma Humano. Los colegas de Venter se enteraron de la existencia del «Proyecto Jim» y publicaron sus resultados en 2007, unos seis meses antes de que el artículo con la descripción de mi propio genoma apareciera finalmente en *Nature*. Sin embargo, existía una diferencia fundamental: el genoma de Venter había sido secuenciado con el método tradicional de Sanger, y el mío con la tecnología de última generación de 454. Por ese motivo, hay quienes atribuyeron una mayor importancia a mí, por lo demás bastante ordinario, genoma. Francis Collins habló de «el primero de todos los demás». Y parece que tenía razón: tras un breve paréntesis, el primer goteo de genomas humanos fue convirtiéndose rápidamente en todo un granizo de secuencias. En el momento en que escribo esto, calculo que se habrán secuenciado hasta cuatrocientos mil genomas humanos, y el coste de la secuenciación está en torno a la cifra semiarbitraria de mil dólares. Las implicaciones —para la ciencia, para la medicina y para la sociedad— de esta revolución de la genómica personal son el tema de este capítulo.

En diciembre de 2001, unos nueve meses después de la publicación del primer borrador del genoma humano, Francis Collins, el mariscal de campo del proyecto, convocó a un grupo de unos cien reconocidos científicos en un lugar de retiro en la Virginia rural. El objetivo era discutir con toda franqueza las futuras prioridades de la investigación en lo que algunos llamaban la era «posgenómica». Una de las cuestiones clave que se abordaron fue la del envejecimiento de la tecnología de secuenciación del ADN. El método didesoxi, que había granjeado el Nobel a Fred Sanger (véase el capítulo 4), había sido de grandísima utilidad a la comunidad biomédica, pero su resolución era lenta. Para producir el primer boceto de nuestro código genético, tanto Collins como Venter habían tenido que gestionar verdaderas fábricas de secuenciación —almacenes repletos de cientos de los últimos instrumentos de secuenciación, cada uno con un coste de cientos de miles de dólares, atendidos por una multitud de técnicos de laboratorio que trabajaba en turnos para cubrir las veinticuatro horas—. Los futuros avances en la genómica —en realidad, en la mayor parte de las áreas de

la investigación clínica y biomédica— se estancarían antes incluso de nacer si los científicos no eran capaces de encontrar una forma más rápida, más barata y mejor de secuenciar el ADN.

Fue durante aquellas conversaciones en la Virginia rural que empezó a popularizarse la idea del genoma de mil dólares. Así como Wally Gilbert había escrito con tiza la cifra «tres mil millones de dólares» en la pizarra del auditorio de Cold Spring Harbor en el periodo previo al Proyecto Genoma Humano, los gigantes de la genómica se atrevían ahora a sugerir mil dólares como próximo hito. No había nada particularmente mágico o significativo en aquella cifra: era simplemente un buen número redondo no muy elevado, pero, si se alcanzaba, la secuenciación del genoma humano podría convertirse en algo rutinario.

No es extraño que varios grupos académicos y comerciales a ambos lados del Atlántico, entre ellos el equipo de 454 de Rothberg, estuvieran ya ideando métodos que funcionara en un orden de magnitud mayor y más barato que el de Sanger. El año siguiente, Craig Venter anunció en un congreso que donaría personalmente una bonificación de quinientos mil dólares al grupo que llevara a cabo el avance tecnológico de mayor trascendencia. Uno de los primeros contendientes, U.S. Genomics, era creación de un antiguo estudiante de medicina de Harvard llamado Eugene Chan. Su plan consistía en hacer pasar moléculas lineales de ADN por un túnel nanoscópico inundado de luz láser, con el objetivo de marcar y, posteriormente, secuenciar las moléculas de ADN adecuadamente identificadas. Pero, como ocurrió a muchos otros pretendientes, la empresa de Chan se encontró con algunos obstáculos y cambió de dirección. Así que fue el 454 de Rothberg el que se hizo con esta primera iniciativa, junto con una empresa británica llamada Solexa.

Solexa, una biotecnológica pequeña, fue cofundada por un par de jóvenes profesores de química de la Universidad de Cambridge —Shankar Balasubramanian y David Klenerman—. Su sueño, inicialmente, no era transformar la medicina ni secuenciar cien mil genomas humanos, sino simplemente estudiar el proceso molecular de la síntesis de ADN. El plan para montar esta empresa emergente se tramó en un pub cercano, no en el Eagle, donde Francis y yo celebramos la doble hélice, sino en el Panton Arms, el bar preferido de los químicos de Cambridge. Solexa desarrolló unos procesos químicos muy habilidosos para manipular los cuatro bloques que componen la doble hélice, como por ejemplo que las moléculas de ADN podían sintetizarse a cámara lenta y ser extendidas una base cada vez, y solo una base, una por una. Fijando un colorante fluorescente de distinto color en cada una de las cuatro bases, Solexa podía fotografiar la reacción paso a paso y deducir qué base se había agregado a qué punto del ADN, simplemente por su color. De esta forma, el

crecimiento de los filamentos podía analizarse de forma muy parecida a ver un vídeo fotograma a fotograma. Fue solo después que las aplicaciones médicas de esta tecnología empezaron a guiar los objetivos de la compañía.



Shankar Balasubramanian y David Klenerman, de la Universidad de Cambridge, tomándose una pinta de celebración en el Panton Arms, donde establecieron los principios del sistema de secuenciación de nueva generación de Solexa.

Cortesía de Shankar Balasubramanian, Universidad de Cambridge.

From: Clive Brown <clive.Brown@solexa.com>

Date: Sun, 20 Feb 2005 16:34:46 +0100

To: Nick McCooke <Nick.McCooke@solexa.com>, Tony Smith <Tony.Smith@solexa.com>, Peta Torrance <Peta.Torrance@solexa.com>, Harold Swerdlow <Harold.Swerdlow@solexa.com>, John Milton <JM.Milton@solexa.com>, Geoff Smith <Geoff.Smith@solexa.com>, Kevin Barnes <Colin.Barnes@solexa.com>, Lisa Davies <Lisa.Davies@solexa.com>, Vincent Smith <Vincent.Smith@solexa.com>, Klaus Maisinger <Klaus.Maisinger@solexa.com>

Conversation: WE'VE DONE IT !!!!

Subject: WE'VE DONE IT !!!!

Tony Cox, Peta and I now agree - having looked at all of the PhiX174 data.

We have re-sequenced our first genome !!!!!!!

Un pequeño paso: el correo electrónico interno enviado a los ejecutivos de Solexa marca un hito importante: la secuenciación del primer genoma del diminuto virus Phi-X174.

Cortesía de Clive Brown.

Aunque es bastante elegante, el método tuvo que vérselas con muchos inconvenientes técnicos, entre ellos el hecho de que las primeras lecturas fueran extremadamente cortas —generalmente unas pocas docenas de bases—, lo que hace muy difícil construir una imagen completa de cualquier genoma. Pero Solexa perseveró, y una tarde de domingo de febrero de 2005, su director de tecnología, Clive Brown, envió un correo electrónico a los otros directores con el asunto: «¡LO HEMOS CONSEGUIDO!». Habían secuenciado con éxito su primer genoma, el de Phi-X174, el diminuto virus que Fred Sanger había secuenciado en 1977. Aunque se trata, literalmente, del genoma más pequeño del planeta y ya

era conocido, el logro marcó un hito no solo para Solexa sino para toda la nueva generación de la secuenciación. Sin embargo, Brown y los demás, incluido el nuevo consejero delegado de la empresa, John West, resistieron la tentación de empezar a descorchar botellas de champán y publicar un artículo autocomplaciente en alguna revista prestigiosa. Por el contrario, no dijeron nada, con lo que dejaron a la gente como Rothberg especulando sobre su progreso al otro lado del charco.

Después del lanzamiento impulsivo de 454 en 1999, Rothberg sopesó varias posibles estrategias y se decidió por un nuevo método llamado pirosecuenciación, desarrollado por unos investigadores suecos. Consistía en unir ADN a unas diminutas esferas que se vuelcan en un portaobjetos de vidrio. Cada uno de los cuatro nucleótidos se va introduciendo secuencialmente, y la incorporación se detecta empleando una ingeniosa cascada química en la que participa la luciferasa, la enzima que usan las luciérnagas para generar luz. Rothberg reunió a un equipo diverso de científicos y desarrolladores de software con mucho talento, que incluía a un antiguo ingeniero del Telescopio Espacial Hubble, para convertir aquella estrategia en una herramienta comercial.

En verano de 2005, 454 publicó aquel artículo que leí en *Nature* describiendo no solo ese dispositivo, el GS 20, sino también la secuenciación de un genoma bacteriano. Al año siguiente, los investigadores estaban empleando satisfactoriamente el GS 20 en toda una variedad de proyectos atractivos: una secuencia fragmentaria del genoma de Neanderthal; la identificación de un virus implicado en el misterio de la desaparición de las abejas; y, como si de un episodio de CSI se tratara, la identificación de un virus raro vinculado a la muerte de un estudiante europeo que había estado haciendo senderismo en Australia. Había llegado la nueva generación de la secuenciación. A medida que la tecnología fue madurando, Rothberg decidió embarcarse en la secuenciación de un ser humano, y nació el «Proyecto Jim». A pesar de que todavía estábamos muy lejos del genoma de mil dólares, el coste estimado de un millón de dólares suponía tan solo una mera fracción de los cientos de millones de dólares invertidos en la primera secuenciación del genoma humano.

Para cuando se publicó el estudio de mi secuencia en *Nature*, en abril de 2008 —cincuenta y cinco años después de nuestro artículo sobre la doble hélice—, cualquier ilusión que tuvieran Rothberg y 454 de que aquel campo era suyo se disipó. La secuenciación de nueva generación se estaba llenando de participantes. En 2005, Steve Quake, un profesor de Stanford con mucho talento, publicó un artículo describiendo un nuevo método para secuenciar una única molécula de ADN. Aunque el método solo se había utilizado para leer cinco bases, un empresario e inversor de riesgo llamado Stan Lapidus había quedado

cautivado hasta tal punto que viajó a California para convencer a Quake de fundar una empresa de biotecnología. Dicha empresa, Helicos, construyó lo que Lapidus denominó «el microscopio de genes» para la secuenciación de una única molécula de ADN. Con él, Quake secuenciaría su propio genoma por unos cincuenta mil dólares. Por desgracia, Helicos tropezó con desafíos técnicos y terminó cerrando, pero la tecnología subyacente sobrevive en algunas empresas prometedoras.

Mientras tanto, investigadores de la Universidad de Cornell fundaron una empresa llamada Pacific Biosciences, basada en una tecnología que, en esencia, espía la síntesis de ADN en tiempo real. El sistema fija una molécula solitaria de la enzima ADN polimerasa en el fondo de un nanoscopio antes de introducir todos los ingredientes necesarios para la síntesis de ADN, incluidos los cuatro nucleótidos marcados con la fluorescencia. Pero en lugar de detener artificialmente las reacciones a cada paso, PacBio deja que funcionen de forma natural. ¿Cómo pueden, entonces, registrar el crecimiento de la secuencia de ADN en tiempo real cuando la solución en el nanopocillo es una verdadera sopa fluorescente? El truco consiste en preparar un pequeño reflector (conocido en el gremio como «guía de onda de modo cero») en la polimerasa para que detecte solo la marca fluorescente unida al nucleótido cuando es captado por la enzima antes de ser añadido a la molécula de ADN en crecimiento (el resto de los nucleótidos del pocillo se mantienen en la oscuridad). El equipo de PacBio empleó el mismo principio que el de la rejilla de la puerta de un microondas, que evita que se filtren las microondas mientras observamos cómo salpica en el interior la salsa del pollo tikka masala.

El consejero delegado y fundador de PacBio, Hugh Martin, prometió que tendría el «genoma [humano] en quince minutos» para 2013. Ni siquiera se acercó a esa marca: la máquina de la empresa tenía el tamaño de un sarcófago y pesaba casi una tonelada, e inicialmente las ventas fueron desesperadamente lentas. Pero a medida que la tecnología ha madurado, PacBio ha alcanzado lecturas de ADN de una longitud cada vez más impresionantes: de cincuenta y sesenta mil bases en algunos casos, lo que resulta muy útil cuando se trata de componer un ensamblaje final del genoma. Además, la empresa ve que su tecnología tiene posibilidades en el floreciente campo de la epigenética, usando algunos cambios en la cinética de la polimerización del ADN para detectar nucleótidos marcados químicamente. En 2015 se presentó un instrumento de segunda generación, menos aparatoso —astutamente llamado Sequel (Secuela) —. Cuesta solo trescientos cincuenta mil dólares y puede ejecutar hasta un millón de reacciones de moléculas únicas en paralelo, y completar una lectura de alta precisión de un genoma humano completo por un coste de diez mil a veinte

mil dólares.

Pero, el acontecimiento empresarial más importante, de lejos, en la secuenciación de nueva generación ocurrió en 2007, cuando Illumina, con sede en San Diego, compró Solexa por seiscientos cincuenta millones de dólares. Illumina era una empresa de genómica que estaba creciendo muy rápido, haciéndose con la cuota del mercado de microplacas de Affymetrix, pero carecía de una tecnología comercial de secuenciación de ADN. Los prototipos de secuenciadores de sobremesa de Solexa estaban empezando a llegar a los principales centros de genómica: el Instituto Wellcome Trust Sanger de Cambridge, en el Reino Unido, y el Broad Institute de Cambridge, Massachusetts. En poco tiempo, el logotipo de Solexa que lucía en la parte frontal de los instrumentos fue reemplazado por el de Illumina. Uno de los científicos jefes de Life Technologies —una de las mayores competidoras de Illumina— se enfadó tanto a causa del acuerdo con el Instituto Sanger que solicitó una investigación a la Cámara de los Lores británica, insinuando la existencia de una confabulación impropia.

A finales de 2008 —seis meses después de la publicación de mi genoma en *Nature*—, Illumina había dejado claro que la que dominaba el campo era su tecnología de secuenciación. En un mismo número de *Nature* aparecieron tres artículos de investigación de diferentes equipos informando de la secuenciación de tres genomas humanos diferentes: uno de la Universidad de Washington en St. Louis describía el primer genoma del cáncer; un grupo del Instituto de Genómica de Beijing (BGI), en China, había secuenciado el primer genoma asiático; e Illumina describió la secuencia de un varón africano anónimo, ofreciendo, así, un reconocimiento tardío a los científicos de Solexa que habían desarrollado sigilosamente y con constancia la tecnología a lo largo de la década anterior. (Véase el diagrama 15 del cuadernillo de imágenes.) En este punto, el coste de la secuenciación de un genoma humano estaba aún por encima de los quinientos mil dólares, pero eso ya suponía la mitad del coste anunciado de mi propio genoma. Nunca antes se habían mostrado múltiples genomas humanos en el mismo número de una revista científica. Se abría la perspectiva de que cientos, si no miles, de individuos fueran secuenciados, algunos por necesidad médica, muchos otros por pura curiosidad.

Efectivamente, la idea de decodificar su propio ADN atrajo a más de una persona acomodada, aunque fuera como el equivalente científico de hacerse una matrícula de automóvil personalizada. George Church, genetista de la Escuela de Medicina de Harvard y aficionado a la secuenciación fundó una compañía llamada Knome, destinada a atender a estos pioneros del genoma. El primero de estos precursores fue un ejecutivo suizo del sector de la biotecnología llamado

Dan Stoicescu. Pagó trescientos cincuenta mil dólares por el privilegio de tener su ADN secuenciado e interpretado por un equipo estelar de clínicos y bioinformáticos. Declaró al *New York Times* que pensaba leer su genoma — codificado en una unidad USB con la marca de la empresa— con tanto detenimiento como analizaba su cartera de inversiones.

INSTRUMENTO	TIEMPO DE EJECUCIÓN	MILLONES DE LECTURAS / EJECUCIÓN	LONGITUD MEDIA DE LECTURA	COSTE DEL REACTIVO / EJECUCIÓN	COSTE REACTIVO / GB	BASES / EJECUCIÓN
<i>Applied Biosystems 3730</i>	2 horas	0,000096	650	144 \$	2.308.000 \$	62.400
<i>Illumina HiSeq X</i>	3 días	6.000	300	12.750 \$	7 \$	1.800 Gb
<i>Ion Torrent Proton 1</i>	4 horas	70	175	1.000 \$	190 \$	12,25 Gb
<i>Pacific Biosciences Sequel</i>	0,5-6 horas	0,7	8.000	500 \$	90 \$	5,6 Gb
<i>Oxford Nanopore MinION</i>	48 horas	4,4	10.000	900 \$	1.000 \$	900 M

Entre estos primeros clientes de Knome estaba, según se rumoreaba, un miembro de la familia real británica. Era público que también estaba Ozzy Osbourne, vocalista de Black Sabbath y estrella de un *reality show*. El jefe de interpretación genómica de Knome, Nathan Pearson, viajó al Reino Unido para entregarle personalmente los resultados a Osbourne en su palaciega residencia de Buckinghamshire, pero el secreto de la longevidad de la estrella de heavy metal sigue encerrado en su secuencia. En 2010, Illumina lanzó un servicio similar, con un precio inicial de cincuenta mil dólares por genoma. El consejero delegado Jay Flatley secuenció su genoma y predijo que, pronto, la gente común estaría analizando su propia secuencia a través de una aplicación en su teléfono o tableta. La actriz Glenn Close —ávida defensora de las organizaciones benéficas de salud mental—, se ofreció voluntariamente para secuenciar su genoma. Entre los primeros clientes estaba el ejecutivo de la industria biotecnológica John West, que había llevado la venta de Solexa a Illumina. West contrató la secuenciación del genoma de su mujer y dos adolescentes, en el proceso se desveló que existía una predisposición familiar a sufrir una afección llamada trombosis venosa profunda, y publicó un análisis detallado un par de años después. Al iniciar este servicio de genómica personalizada, Flatley tomó una decisión estratégica importante: en lugar de arriesgarse a exacerbar a la FDA optando por un enfoque dirigido al consumidor, decidió que todos los sujetos debían tener una nota de su médico para la secuenciación. El resultado fueron las primeras prescripciones para la secuenciación del genoma personal. Actualmente, Illumina organiza por todo el mundo conferencias con el tema «Comprenda su genoma» en las que, por unos miles de dólares, los asistentes pueden recibir la información completa de su genoma y una interpretación médica preliminar.

Quienes pronosticaron que la secuenciación de mi genoma sería solo la primera de muchas otras han demostrado estar en lo cierto (Véase la figura 15 del cuadernillo de imágenes.) Pero existe una forma mucho más económica y mucho más eficiente de proporcionar la información genética personal a los consumidores sin necesidad de realizar el tipo de secuenciación exhaustiva que se me realizó a mí. Esta técnica consiste en extraer ADN de la mejilla o de la saliva con una torunda y realizar un experimento de genotipificación estándar sobre esa muestra. En lenguaje común: en lugar de leer las tres mil millones de bases del

genoma, este método examina en torno a un millón de sitios predeterminados — los llamados polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphisms* o *snips*)—. Se trata de localizaciones en las que el código genético varía con bastante frecuencia de individuo a individuo —donde tú tienes una A, yo podría tener una G—. La mayoría de estas variantes son totalmente inocuas (aunque siguen siendo útiles por sí mismas como indicadores para los experimentos de mapeo de genes), pero miles de ellas están asociadas con una serie de enfermedades, raras o comunes, y con otros rasgos, físicos y comportamentales. Cada semana, los genetistas catalogan nuevas manifestaciones médicas y asociaciones para un mayor número de SNP, y las registran en las páginas de las principales publicaciones médicas y genéticas.



Robert K. Naviaux, M.D., Ph.D.
Departments of Internal Medicine and Pediatrics
The Mitochondrial and Metabolic Disease Center
200 WEST ARBOR DRIVE
SAN DIEGO, CALIFORNIA 92103-8467
TELEPHONE (619) 294-6104

NAME ANNE WEST AGE 17
ADDRESS _____ DATE 11/7/09

R

BLOOD AND SALIVA FOR PERSONAL
GENOME SEQUENCING BY ILLUMINA

☐ LABEL REFILL _____ TIMES

☐ PRESCRIBE AS WRITTEN

R. K. Naviaux M.D.
CA LIC G61267 • DEA BN1162863

Una de las primeras prescripciones para una secuenciación completa del genoma, extendida a la adolescente Anne West (hija del antiguo consejero delegado de Solexa, John West).
Cortesía de Anne West.

En noviembre de 2007, dos empresas de gran reputación, la californiana 23andMe y la islandesa deCODE Genetics, introdujeron los exámenes del genoma personal basados en los SNP. Los directores de las empresas, Ann Wojcicki y Kári Stefánsson, respectivamente, creían apasionadamente que esta era una forma de dar poder a las personas para que ejercieran cierto control sobre su salud. En aquel momento, Wojcicki era también la mujer del cofundador de Google, Sergey Brin; ambos cónyuges, pues, hacían de la búsqueda su negocio. A lo largo de más de una década, deCODE había explotado el genoma de la mayor parte de la pequeña población de Islandia, produciendo una avalancha de innovadores estudios de asociación genética y descubrimientos de nuevos fármacos. Ni 23andMe ni deCODE, sin embargo, se dedicaban a comercializar su servicio para pruebas diagnósticas, aunque proporcionaban información sobre algunos genes que tiene relevancia médica. No se disuadía a nadie de que consultara los resultados con un médico o un asesor genético, pero tampoco era obligatorio.

Por tan solo ciento noventa y nueve dólares, 23andMe ofrecía la posibilidad de conocer los factores de riesgo genéticos. Un largo catálogo personalizado de SNP quedaba reducido a una mundana hoja de Excel. En ella se incluían los SNP que, de acuerdo con estudios revisados por pares, están relacionados con dolencias médicas graves, como enfermedades cardíacas o Parkinson, así como con características de menores consecuencias como la consistencia de la cera del oído o la capacidad de detectar el olor de los espárragos en la orina después de comerlos. Ahora, cualquiera podría iniciar una sesión en un sitio web seguro y verificar la presencia de una A o G en un lugar determinado del cromosoma 17 que puede revelar una mutación en un gen del cáncer. Una variante diferente en el cromosoma 7 indicaría un fuerte riesgo de trombosis —la mutación del factor V Leiden—. Incluye también: el gen *APOE* asociado con la enfermedad de Alzheimer, la única información que yo había elegido deliberadamente no conocer. Se realizan pruebas, también, para grupos de variantes que están asociadas al riesgo elevado de sufrir otros trastornos más complejos pero muy comunes: cáncer, enfermedades cardiovasculares, esclerosis múltiple y varios otros. Empleando un algoritmo propio, las empresas calcularían el riesgo relativo de cada uno en relación con estas afecciones, en comparación con la población general.

Además, las pruebas brindan información sobre los antepasados del sujeto:

una estimación de su proporción de sangre europea, asiática y africana, así como un análisis del cromosoma Y heredado por vía paterna y del ADN mitocondrial, que se transmite exclusivamente a través de la línea materna. 23AndMe ha lanzado incluso una exitosa línea de camisetas personalizadas, cada una lleva estampada la proporción de ADN neandertal de su portador. (Véase la figura 16 del cuadernillo de imágenes.)

Tener pocos conocimientos puede parecer algo peligroso, o al menos inútil. La llegada de 23andMe despertó una andanada de comentarios despreciativos por parte de la élite médica y bromas sobre «la genómica recreativa». Lo más señalado fue un editorial del *New England Journal of Medicine*. «Hasta que el genoma pueda aplicarse a algo útil», escribieron el editor jefe, Jeffrey Drazen, y sus colegas, los posibles clientes harían «mejor en gastar su dinero en apuntarse a un gimnasio o en un entrenador personal»^[1] y en seguir una dieta saludable y un régimen de ejercicios para reducir los riesgos de sufrir enfermedades cardíacas, diabetes, y demás. Mi buen amigo Sydney Brenner desdeñó la genómica recreativa como un equivalente de la astrología.

Si bien el *establishment* médico tiene todo el derecho a mostrarse cauteloso con la precisión científica y la validez clínica de los análisis de ADN para el consumidor, sus objeciones desprenden un fuerte aroma a paternalismo. No es sorprendente: el intermediario médico queda eliminado de la ecuación. Por mi parte, apoyo de todo corazón el derecho de los consumidores a conocer su información genética personal y a tomar las medidas que les parezcan adecuadas. Estas empresas emergentes de genética de consumo no hacían otra cosa que extraer de los artículos publicados las asociaciones que están verificadas entre los marcadores de ADN y determinadas enfermedades, y ponerlas luego en relación, de manera responsable, con el ADN de los clientes particulares, ofreciendo también todas las debidas advertencias. Aun así, una cosa es revelar la genética del tipo de cerumen del oído (húmedo o seco), del rendimiento deportivo (*sprinter* o de resistencia), o del estornudo fótico y otra muy distinta deletrear el riesgo de Alzheimer o la herencia de una mutación conocida del cáncer de mama.

En un campo repleto de participantes, 23andMe pronto se estableció como una categoría superior a las demás, más bien por medio del marketing que por una ventaja científica o tecnológica. Aparte de la financiación inicial de Google, la empresa abrazó sus orígenes en Silicon Valley, organizando «fiestas de escupir» para famosos, que convocan a modelos, estrellas de rock y de Hollywood — desde Peter Gabriel en Davos hasta Harvey Weinstein y Rupert Murdoch en Manhattan—. Sobrevolando el área de la bahía pudo verse un dirigible con el logo de 23andMe, y en 2008 la empresa se llevó la distinción «Invención del

año» de la revista *Time* (enojando a sus competidores islandeses). Y entonces el propio Sergey Brin, cofundador de Google, hizo una impactante revelación: tenía antecedentes familiares de Parkinson y había descubierto que portaba una mutación en *LRRK2*, conocido como el gen de la enfermedad de Parkinson. La competencia se desvaneció, y deCODE se dirigió al tribunal de quiebras. Otro antiguo competidor, Pathway Genomics, superó temporalmente a 23andMe al hacer un trato con Walgreens para colocar sus propios kits de ADN en los estantes de las tiendas. La FDA, que había estado observando inquieta a la industria de la genética de consumo desde la barrera, anuló apresuradamente esa idea antes de que despegara.

En un lapso de seis años, 23andMe iba a acumular una base de datos con más de seiscientos cincuenta mil perfiles de ADN. La mayoría de los clientes ofrecieron también voluntariamente información personal sobre su salud a través de cuestionarios online, lo que a su vez permitió a los científicos de 23andMe realizar experimentos virtuales de cartografía genética, identificando genes nuevos para la enfermedad de Parkinson y el asma, entre otras afecciones. Pero en noviembre de 2013, alarmada por una nueva campaña publicitaria en televisión, la FDA agotó finalmente su paciencia. La agencia emitió una orden de cese de actividades a Wojcicki, prohibiendo a 23andMe informar a los clientes sobre cualquier hallazgo genético relevante para la salud; los nuevos clientes podrían obtener únicamente información sobre sus ancestros. La principal preocupación estaba en la posibilidad de que los consumidores recibieran una información errada, o abierta a interpretaciones erróneas. Como ejemplo, la agencia citaba la situación hipotética de una mujer que recibe un falso positivo en el BRCA1, lo que podría confundir a su médico y llevar a una cirugía innecesaria. Curiosamente, sin embargo, la FDA no impidió que los clientes descargaran sus datos genómicos brutos, ni tampoco que los cargaran en otros sitios web que ofrecen servicios de interpretación, como Promethease.

En el centro del enfrentamiento entre la FDA y 23andMe se halla una pregunta fundamental: ¿se debería permitir a la gente acceder a sus propios detalles genómicos sin que haya un médico como intermediario o vigilante? Yo creo firmemente que sí. La posición de la FDA entiende que el público general corre el riesgo inminente de una hipotética catástrofe, pero no ha demostrado ni un solo caso de perjuicio real. De hecho, las pruebas preponderantes —incluida una serie de artículos sometidos a revisión de pares de nada menos que el *New England Journal of Medicine* de Drazen— han demostrado que el público es más que capaz de comprender los riesgos que suponen los análisis de la genética de consumo. Mientras tanto, como concluyen el genetista Robert Green y la bioeticista Nita Farahany en un artículo en *Nature*: «La agencia [FDA] debe evitar

imponer restricciones a las pruebas de genómica de consumo hasta que se enfrente con la prueba empírica de un perjuicio».

Unos meses después de la intervención de la FDA, se documentó un caso de una prueba defectuosa de genética de consumo. Según Cat Brownstein y sus colegas del Hospital Infantil de Boston, a un cliente anónimo de una empresa se le informó incorrectamente de que portaba una mutación severa en un gen llamado *TPMT*, que tenía implicaciones en las posibilidades de su tratamiento para la enfermedad de Crohn (la mutación hace que las dosis necesarias del único fármaco eficaz sean tóxicas para el paciente)[2]. Podría haber resultado calamitoso, pero, afortunadamente, en la secuenciación del gen que llevó a cabo una empresa de diagnóstico distinta reveló que aquella mutación en realidad no existía. Lo que es verdad es que, dada la posibilidad de los falsos positivos en cualquier prueba médica, nunca una sola prueba debería determinar una opción radical en un tratamiento.

Frente a este bloqueo de la FDA, 23andMe ha seguido varios cursos de acción. En primer lugar, tras largas discusiones con la agencia, en abril de 2017 23andMe obtuvo finalmente la aprobación para entregar a los clientes los resultados e interpretaciones relativas a un paquete de diez enfermedades, Alzheimer y Parkinson entre ellas. En segundo lugar, ha abierto filiales en Reino Unido y en otros lugares que no están sometidos a las restricciones de la FDA. Actualmente, una cadena británica de farmacias tiene disponibles los kits de ADN para su venta al público. Y con más de un millón de registros de ADN a su disposición, 23andMe alcanzó finalmente la masa crítica que resulta de utilidad para las *big pharma* y ha firmado varios lucrativos acuerdos además de contratar a un distinguido jefe de I + D de Genentech para encabezar su propio programa de investigación de fármacos.

Nicholas Volker acaba de celebrar su undécimo cumpleaños como cualquier otro niño[3]. Es un niño feliz, hace el saltimbanqui en clase de baile y le gustan el yoga, la natación y el kárate. Aunque, con su sonrisa y su disposición, uno nunca lo diría, es también la cara visible de una revolución en la secuenciación clínica del genoma.

La historia comienza un fin de semana de junio de 2009, cuando Howard Jacob, un genetista del Medical College of Wisconsin, abrió un correo electrónico de un colega clínico que describía en términos terroríficos la difícil situación de un valiente niño de cuatro años. Los médicos del pequeño Nic se esforzaban por dar con el diagnóstico de un trastorno que sospechaban que era una enfermedad autoinmune que lentamente le consumía el tracto digestivo. Nic

se había sometido a más de cien cirugías en un vano esfuerzo por reparar los agujeros de sus intestinos. Había pasado la mayor parte de sus cuatro años en el hospital infantil.

El correo electrónico que apareció en la pantalla del ordenador de Jacob contenía una pregunta simple: ¿podría secuenciar el genoma de Nic para ver si se podía identificar la base genética, si es que la había, de la enfermedad del niño? El laboratorio de Jacob trabajaba con ratas, no con humanos, pero había estado esperando el momento adecuado para probar la secuenciación clínica del genoma. Y esa era la oportunidad perfecta. Cabía la posibilidad de que el frustrante trastorno de Nic se pudiera rastrear hasta un pequeño error de su código genético.

Pero mientras que los médicos de Nic solo podían hacer conjeturas, probando con los posibles genes uno por uno, Jacob vio que la clave para terminar con la odisea diagnóstica de Nic, como él lo llamaba, era lanzar al agua una red mucho más grande: secuenciar todo el genoma del niño y filtrar todas las variantes de ADN de forma sistemática hasta que encontraran la que explicara su enfermedad.



Nicholas Volker: la cara visible del empleo de la secuenciación del genoma para acabar con una desesperada odisea diagnóstica.

© 2015, *Milwaukee Journal Sentinel*, Journal Sentinel Inc., reproducido con su permiso; fotografía de Gary Porter.

En aquella época, 2009-2010, el coste de una secuencia completa del genoma seguía siendo prohibitivo, así que, trabajando junto con 454 Life Sciences, el equipo de Jacob tomó un atajo y secuenció el exoma de Nic: el 2 o 3 por ciento del genoma que corresponde a los veinte mil genes, dando por seguro que la mutación no estaría en el océano de ADN no codificante o «basura». Una de las colegas de Jacob, la bioinformática escocesa Liz Worthey, compiló una lista de posibles genes candidatos, unos dos mil sospechosos, el 10 por ciento del inventario de genes humanos.



Una aguja en un pajar: para identificar una rara mutación deletérea de entre las miles de candidatas de variantes de ADN en el genoma de un paciente, los investigadores van limitando la búsqueda mediante el filtrado de los cambios en la secuencia que son comunes o que es poco probable que afecten a la función proteica. Estos pasos a menudo consiguen reducir la lista de mutaciones sospechosas a cifras de un solo dígito.

Aunque ninguno de ellos albergaba mutaciones reveladoras, un gen llamado *XIAP*, en el cromosoma X, atrajo la atención de Worthey. Nic mostraba una variante en la secuencia que indicaba que tenía un trastorno genético raro llamado síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X tipo 2, que altera la función normal del sistema inmune. El equipo de Wisconsin había encontrado el arma homicida: y lo que era más apremiante, el equipo médico de Nic tenía fundamentos legítimos para recomendar un trasplante de médula ósea.

La saga de Nic fue narrada en una serie de artículos ganadora del Premio Pulitzer que aparecieron en el *Milwaukee Journal Sentinel* y después en un libro titulado *One in a Billion*, escrito por los mismos autores[4]. Tras un trasplante realizado con éxito, Nic pudo, por primera vez en años, disfrutar de Halloween, comer alimentos sólidos e ir al colegio. Pero, por desgracia, aún no ha salido del bosque: Nic comenzó a sufrir ataques tan frecuentes que tenía que llevar un casco para protegerse la cabeza. Sus padres han solicitado a la Asamblea Legislativa del estado de Wisconsin que apruebe el uso medicinal de la marihuana para epilépticos. Con todo, es una gran mejora. La expresión «terminar con la odisea diagnóstica» se ha convertido en sinónimo del enfoque del que Jacob y sus colegas son pioneros. Y con razón: el coste actual de la secuenciación del genoma completo de un paciente —entre dos y tres mil dólares— es, irónicamente, menor que el que cobran algunas empresas por secuenciar un solo gen de cáncer patentado, como hace Myriad Genetics con su prueba de *BRACAnalysis*.

Desde entonces, muchos niños han seguido la senda de Nic, a medida que los detectives genéticos han ido identificando mutaciones reveladoras; en algunos casos (aunque, hasta el momento, no en la mayoría), se han logrado resultados notables. Por ejemplo, los gemelos de Retta y Joe Beery sufrieron problemas neurológicos desde una edad temprana, y recibieron una confusa variedad de diagnósticos, entre ellos paraplejia espástica. Un tratamiento con L-dopa, un neuroquímico, produjo una mejora temporal, pero después la niña, Alexis, empeoró. Por fortuna, como director de información de Life Technologies, Joe Beery contaba con algunas conexiones útiles. Cuando los colegas secuenciaron el ADN de sus hijos, encontraron una mutación rara que invitaba a diagnosticar síndrome de Segawa. La simple adición de un ISRS (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un fármaco que se administra con mucha frecuencia) para complementar la L-dopa ha devuelto a los gemelos una salud casi total.

Desde que el caso de Nic Volker saltó a los titulares han podido evitarse muchas odiseas diagnósticas: Lilly Grossman de La Jolla, California; Jacob y Dylan Allingham de Sacramento; y la valerosa Shelby Valint de Phoenix,

Arizona, que ahora puede caminar después de que se le descubriera un fallo en un gen crucial que controla la producción de dopamina[5]. Cuando Cat Brownstein y sus colegas del Hospital Infantil de Boston realizaron una competición en la que participaron treinta equipos para identificar las mutaciones de tres pacientes, una de las madres, que acababa de enterarse de que la enfermedad muscular de su hijo era causada por una mutación en el gen gigante de la titina, tuvo que hacer esfuerzos por sofocar las lágrimas mientras daba las gracias a los científicos por terminar con los once años que su hijo llevaba vagando por un laberinto médico.

Cada vez más centros médicos ofrecen alguna versión de secuenciación genética para uso clínico. En el Hospital Infantil de Madison, Wisconsin, los facultativos se reúnen mensualmente para presentar y discutir cuáles son los candidatos más urgentes para la secuenciación del genoma completo. Ningún centro ha estudiado más genomas de pacientes que el Baylor College of Medicine de Houston. Christine Eng y sus colegas secuenciaron el ADN de dos mil pacientes, y dieron con un diagnóstico positivo en el 25 por ciento de los casos[6]. La mayor parte del resto de los centros mantienen tasas de éxito similares, incluido el grupo de Jacob, que ha abierto un centro de genoma para uso clínico en Huntsville, Alabama. A medida que el beneficio médico de la secuenciación clínica del genoma es cada vez más evidente, las ventajas económicas no han pasado desapercibidas para las compañías de seguros. En muchos casos, se está reembolsando el coste de la secuenciación del genoma completo, aunque el esfuerzo de secuenciación supone poco más que una salida de pesca de alta tecnología.

Y hasta el enfoque más prometedor tiene sus inconvenientes. Lo primero y más importante es que se compilan enormes cantidades de datos genéticos que no están relacionados con el trastorno real, lo que el genetista Isaac Kohane llamó «el incidentaloma». ¿Qué derechos tienen los pacientes y sus familias sobre esta información adicional? ¿Debería hablárseles solo sobre el gen en cuestión? ¿Qué hay de las decenas de variantes genéticas descubiertas que podrían tener importantes implicaciones de salud?

Los genetistas que lidian con estas cuestiones han propuesto una lista, sancionada por el Colegio Estadounidense de Genética Médica, de unas dos docenas de genes que los médicos deberían haber analizado independientemente de las circunstancias. Los críticos aducen que supone una violación del derecho del paciente a no saber aquello que puede no querer saber, pero Robert Green, uno de los autores del informe, rechaza estas preocupaciones. «El radiólogo que lee tu radiografía tiene el deber profesional de examinarla entera [...] y debe informar de cualquier hallazgo incidental»[7], afirma. Sería indefendible no

informar de la existencia de un tumor solo porque se estaba buscando un cálculo renal. Las pruebas genéticas no deberían ser una excepción. Después de alentar una discusión pública sobre sus recomendaciones iniciales, el Colegio Estadounidense de Genética Médica publicó una versión revisada que recomendaba que las familias pudieran optar, con anterioridad a que se realizara la secuenciación, por no recibir ningún resultado adicional, pero no después de que se les entreguen los resultados.

El impacto del descenso en picado de la secuenciación del genoma sigue dejándose sentir en toda la industria de la diagnosis. El hecho de que podamos secuenciar el genoma completo de un paciente por el mismo precio, unos miles de dólares, que algunas empresas cobran por un análisis patentado de un solo gen se ha convertido en todo un absurdo. Creo que es inevitable que, con el tiempo, los médicos adopten la secuenciación del genoma completo, aunque hay muchos asuntos que abordar, desde el mantenimiento de los sistemas tecnológicos hasta asegurar los reembolsos del seguro o ajustar la docencia de la genética moderna para los nuevos estudiantes de medicina. Y está también el pequeño asunto de la ley.

En mayo de 2009, el Sindicato Estadounidense de Libertades Civiles (ACLU, American Civil Liberties Union) presentó, en representación de dos mujeres, una demanda contra la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos y contra Myriad Genetics, la empresa de diagnosis de Salt Lake City propietaria de la patente de los genes BRCA1 y BRCA2 del cáncer de mama. La demanda alegaba que el monopolio que Myriad defendía ferozmente sobre las pruebas genéticas de cáncer de mama había impedido que una de las demandantes obtuviera una segunda opinión sobre sus resultados (y la otra no consiguió la cobertura de Medicare para el análisis). «Este caso cuestiona la legalidad y la constitucionalidad del hecho de conceder patentes sobre el elemento más básico de la individualidad de cada persona», se afirmaba en la demanda. El caso llegó hasta el Tribunal Supremo de Estados Unidos. Lo que estaba en juego no era solo el destino de las patentes relacionadas con el BRCA1 de Myriad, sino un principio central de la industria biotecnológica: la idea de que los genes humanos, una vez aislados, son similares a las invenciones y, por lo tanto, pueden patentarse.

Los abogados de Myriad adujeron que la compañía no solo había identificado el BRCA1 en el cromosoma 17, sino que también lo había aislado y que, por lo tanto, en esencia había «inventado» el gen, produciendo una copia editada para su uso en todos los procedimientos de prueba. Las demandantes respondieron

con dos argumentos clave: primero, un gen se produce de forma natural como parte de un cromosoma, por lo que el simple aislamiento de un tramo de ADN apenas justifica una patente. La jueza Sonia Sotomayor aseteó al abogado de Myriad del siguiente modo: el hecho de cortar un trozo de hígado no hace que ese tejido sea patentable, dijo. «Pero ustedes cogen un gen y recortan un trozo, ¿es eso? Y entonces, ¿qué diferencia hay?».

En un segundo argumento, presentado en un *amicus curiae*, Eric Lander destrozó la suposición fundamental que sostiene las patentes de genes, a saber, que los genes aislados son fragmentos de ADN que no ocurren en la naturaleza. Todo lo contrario, afirmaba Lander: las investigaciones han demostrado que en la sangre existen copias de genes suficientes para emplearse con fines diagnósticos. Yo también presenté mi propio *amicus curiae* afirmando que, por el bien de la ciencia, no se debería poder patentar los genes: los genes son esencialmente únicos, distintos de cualquier «composición de la materia» ordinaria.

El 13 de junio de 2013, cuatro años después de que la demanda se archivara por primera vez, el Tribunal Supremo anuló las patentes de genes. «Myriad no ha creado nada», escribió el juez Clarence Thomas en una decisión unánime. «Sin lugar a dudas, [Myriad] encontró un gen importante y útil, pero separar ese gen del material genético circundante no es un acto de invención.» El Tribunal, en esencia, estaba diciendo: identificar y extraer un gen importante del genoma humano es algo valioso, pero eso no te da el derecho de patentar la secuencia.

La mayor parte de la comunidad genética recibió el fallo con alegría. Harry Ostrer, del Colegio de Medicina Albert Einstein de Nueva York hablaba por muchos cuando dijo: «Esta decisión devuelve la propiedad del ADN aislado y de sus genes a la Naturaleza, a la que pertenece [...]. Abrirá la opción de hacerse pruebas y tener segundas opiniones a quienes actualmente no tienen ninguno». Y Mary-Claire King, quien (como veremos en el capítulo 14) fue la primera en localizar el BRCA1 cuando muchos dudaban de la existencia de un gen que otorgara susceptibilidad al cáncer de mama, elogió el veredicto como «un resultado fantástico para los pacientes, los médicos, los científicos y el sentido común». A las pocas semanas del fallo, varias empresas de diagnóstico lanzaron sus propios servicios de pruebas del BRCA1 a precios mucho más asequibles.

El descenso vertiginoso en los costes de la secuenciación del ADN, junto con otros avances tecnológicos, está cambiando el aspecto de la diagnosis clínica. Uno de los mayores avances ha sido el diagnóstico prenatal no invasivo, que saca partido del hecho de que en la sangre de la madre puede encontrarse una pequeña cantidad de ADN fetal. Por lo tanto, un simple análisis de sangre puede revelar la presencia de afecciones como el síndrome de Down y otras de las

llamadas trisomías causadas por la presencia de un cromosoma extra en el genoma del feto; esta prueba hace que muchas madres puedan evitar la amniocentesis o la biopsia de corion, que conllevan un riesgo pequeño, pero existente, para el feto. (Hoy, tales procedimientos pueden realizarse solo para confirmar el resultado positivo de un diagnóstico prenatal no invasivo.) Varias empresas de biotecnología, entre ellas Sequenom, Ariosa, Ventara y Natera, comercializan pruebas para estas afecciones.

Hasta ahora, el diagnóstico prenatal no invasivo puede detectar solo un pequeño número de trastornos congénitos. Pero, en principio, este método podría usarse para obtener el genoma completo de un feto. El provocativo trabajo de Jay Shendure, médico científico de la Universidad de Washington, y sus colegas ha establecido un medio para calcular con casi un 100 por ciento de precisión la secuencia del genoma que se deriva de una muestra de sangre materna mediante su comparación con la secuencia de ambos padres.

La ética de secuenciar el genoma de un feto presumiblemente sano estará en debate durante los años venideros. Pero el día de realizarlo ya ha llegado. Razib Khan, un estudiante y bloguero treintañero, decidió secuenciar el genoma de su primer hijo estando su mujer todavía embarazada. Aunque el *New England Journal of Medicine* ya había informado en 2012 de un caso de secuenciación del genoma completo *in utero*, aquello se había hecho para complementar un resultado citogenético positivo. Khan quería secuenciar el genoma de su hijo nonato no a causa de algún problema de salud urgente, sino porque era «genial» y le gusta «ir más allá del límite»[8]. Persuadió a la compañía comercial de pruebas genéticas que había realizado una biopsia de corion a su mujer para que le devolviera la muestra de ADN. (La empresa dudó, porque por rutina a quien devuelve las muestras de la paciente es al médico, no al marido.) Después, Khan consiguió que un colega metiera el ADN del bebé en un hueco libre que había en un experimento rutinario de secuenciación de alto rendimiento. Utilizando una herramienta de *software* libre llamada Promethease, Khan analizó los datos y descubrió con alivio que el ADN de su hijo era «bastante aburrido». En el nuevo mundo de la genómica personal, «aburrido» es el nuevo «genial».

Otra decisión legal, esta relacionada con la privacidad genética, ha sido de gran importancia para el floreciente campo de la medicina genómica. A medida que cada vez más personas adquieren acceso a su información genómica, no es sorprendente que haya quienes se preocupen por la privacidad y la seguridad de esa información. ¿Qué sucede si la empresa de mi seguro de salud se hace con mis datos de ADN? Tras varios intentos fallidos, el Congreso aprobó una ley que prohíbe el uso de la información genética con fines de discriminación laboral o para negar el seguro de salud. En 2008, el presidente George W. Bush promulgó

la Ley de no discriminación por información genética (*Genetic Information Nondiscrimination Act*, GINA; véase la figura 17 del cuadernillo de imágenes). Si GINA ha contribuido o no a evitar tales casos de discriminación, no lo sabemos con exactitud. Señalemos también que GINA no ejerce ningún impacto ni en el seguro de vida ni en el seguro de atención a personas dependientes. El genetista Robert Green señala que no se trata de un problema hipotético: hace unos años, realizó un estudio clínico en el que midió el impacto que genera realizar pruebas en busca del gen *APOE* entre familiares de enfermos de Alzheimer. El objetivo principal era analizar el efecto psicológico que produce recibir la noticia de que se posee un mayor riesgo de que se manifieste la demencia en la edad adulta. Green descubrió que, en ese frente, la preocupación era mínima, pero notó, colateralmente, que muchos sujetos con el gen sí investigaron los seguros de atención a personas dependientes. Es comprensible. Aun así, hay que señalar que dichas personas estaban usando información «privilegiada» para adelantarse al sistema. Se trata de una forma de autoconocimiento, sin duda, pero si se extendiera a otras enfermedades y se generalizara esta práctica, haría insostenible el negocio de los seguros de atención a dependientes y de los seguros privados de salud, negocio en el que el afortunado paga por el desafortunado y nadie sabe cuál de los dos le va a tocar ser. Las empresas de seguros tendrían un gran incentivo para descubrir esta información oculta. Hay buenas razones para que la gente se muestre paranoica.

En 2013, Yaniv Erlich, un científico israelí que entonces trabajaba en el Instituto Whitehead, publicó un estudio que tuvo reverberaciones por toda la comunidad genética. A partir de datos de genómica supuestamente anónimos tomados de bases de datos consolidadas, el grupo de Erlich pudo identificar individuos específicos, cruzando la información con bases de datos de búsqueda de los ancestros. Lo que Erlich quería demostrar es que a quienes participan en investigaciones o estudios clínicos donando registros de ADN no se les puede garantizar necesariamente su privacidad. ¿Qué otras puertas traseras podría estar dejando abiertas el auge de la bioinformática?

En 2005, George Church, genetista de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, estableció el Proyecto Genoma Personal (PGP), con el objetivo de darle la vuelta a este problema. El PGP está construyendo un repositorio de datos en el que toda la información está abierta al público. Church ofrece a los voluntarios la posibilidad de decodificar su genoma completo; a cambio, acceden a que sus registros genéticos y médicos sean de dominio público. Entre los primeros voluntarios se encontraban dos colegas suyos de Harvard, Henry Louis «Skip» Gates hijo, y el psicólogo y escritor Steven Pinker, así como la inversora Esther Dyson y Misha Angrist, de Duke, que documentó la

génesis del proyecto en su libro *Here is a Human Being*. «El emperador está desnudo», dice Angrist. «La privacidad y la confidencialidad absolutas son una ilusión». Esta utopía de la transparencia no es, sin embargo, un lugar en el que a todo el mundo le gustaría vivir.

En enero de 2014, el antiguo consejero delegado de Illumina, Jay Flatley, causó una gran conmoción en un importante congreso de asistencia sanitaria celebrado en San Francisco al anunciar, en una sala repleta de banqueros, inversores y analistas, que su empresa estaba a punto de romper la barrera del genoma de mil dólares. Illumina, que ya se había llevado el premio gordo en lo referente a herramientas de secuenciación, estaba presentando un nuevo instrumento: el HiSeq X Ten. Si operara a plena capacidad durante su tiempo de vida previsto (cuatro años), el HiSeq X Ten procesaría miles de genomas humanos a un coste neto de mil dólares cada uno. El problema era que el pedido mínimo era de diez máquinas (de ahí el nombre), a un millón de dólares cada una. Aun así, los centros de investigación y las empresas se apresuraron a adquirirlas, desesperados por no quedarse rezagados en la carrera armamentística de secuenciación del genoma. Entre ellos se encontraban los principales centros de genómica de Boston, Nueva York y el Reino Unido, organizaciones de investigación por contrato asiáticas, y la nueva empresa de Craig Venter, Human Longevity.

No todos estuvieron dispuestos a admitir que Illumina había alcanzado ese importante hito psicológico: un comentarista de *Nature* que se hacía llamar Winston Churchill aseguró que el genoma de mil dólares no podría alcanzarse hasta 2018. Pero la empresa de San Diego de Flatley tenía el viento a favor. Desde la publicación de sus primeras secuencias del genoma humano a finales de 2008, Illumina había aumentado la productividad, la calidad y la longitud de lectura de su herramienta, dispersando al mismo tiempo a la competencia. Los competidores fueron desapareciendo uno a uno. Helicos, creadora del HeliScope, pensado para la secuenciación de una única molécula, no pudo superar los problemas técnicos de su instrumento, que tenía el tamaño de una nevera industrial. Tampoco Roche, el gigante farmacéutico que había adquirido 454 Life Sciences en un momento inicial, pudo llevar su tecnología al siguiente nivel.

Durante unos años, la competencia más dura para Illumina fue Life Technologies, que había adquirido una pequeña empresa de Boston llamada Agencourt para desarrollar un método de secuenciación que rivalizara con el de Illumina. A diferencia de Illumina y de la mayoría de los competidores que

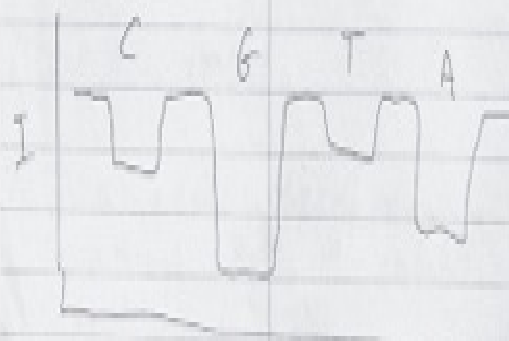
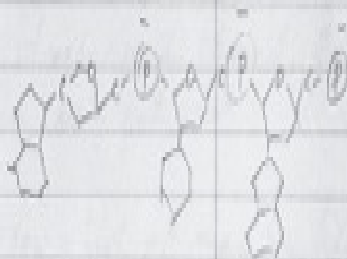
trabajaban con ADN polimerasa, el sistema de secuenciación SOLiD dependía de la ADN ligasa. Al frente del equipo de secuenciación de SOLiD estaba Kevin McKernan, un *nerd* de la biotecnología, inteligente y con una gran labia, que, irónicamente, durante el Proyecto Genoma Humano había competido contra uno de los predecesores de Life (Applied Biosystems) como miembro del grupo de Eric Lander. El sistema de secuenciación SOLiD competía directamente con HiSeq. Durante un año o más, McKernan y Flatley estuvieron enredados en un intercambio de notas de prensa ligeramente infantil en el que venían a decirse «todo lo que hagas, yo puedo hacerlo mejor». El hecho de que Life Technologies, igual que Illumina, tuviera su sede en el área de San Diego, solo aumentaba esa rivalidad.

Durante el tiempo en que muchos laboratorios académicos, entre ellos el centro del genoma de Richard Gibbs en Baylor, adoptaron las máquinas SOLiD, Life no pudo desplazar a Illumina. En 2010, Life cambió de rumbo con una gran apuesta, soltándole unos setecientos veinticinco millones de dólares a la última compañía de Jonathan Rothberg, Ion Torrent Systems. Tras dejar 454, Rothberg había seguido analizando alternativas de secuenciación. Dio con un ingenioso método que, básicamente, lo que hace es detectar la adición de cada nucleótido a partir de un cambio extremadamente sutil en el pH. Al darse cuenta de que la adición de un nucleótido está acompañada de la liberación de un ion de hidrógeno (lo que provoca un aumento infinitesimal en la acidez), Rothberg ideó un medio para utilizar la electrónica más sofisticada para detectar la liberación de este ion. La plataforma Ion Torrent podía leer secuencias de ADN a un coste mucho más bajo que los instrumentos existentes, que dependían de láseres y cámaras costosas.

Cuando Rothberg presentó con mucho entusiasmo la Máquina del Genoma Personal en un atestado congreso de genómica en 2011, afirmó incluso que el día anterior había estado secuenciando ADN en su suite del hotel, violando presuntamente las normas de la FDA. Dos de sus colaboradores sacaron el instrumento al escenario para ilustrar lo (relativamente) portátil que era. La máquina de Rothberg, a solo cincuenta mil dólares, tenía el objetivo de democratizar la secuenciación y, en cierta medida, lo consiguió. Las ventas fueron dinámicas, alentadas por la promesa de que cada nueva generación del chip que se encontraba en el corazón del sistema produciría un crecimiento exponencial en el rendimiento de la secuenciación. Todo esto redujo la lotería de la secuenciación de última generación a una carrera de dos caballos, Illumina y Life Technologies (454 se estaba desvaneciendo como un contendiente, y Roche cerraba finalmente la división).

Pero la carrera de la secuenciación tiene aún, sin duda, muchos nuevos giros

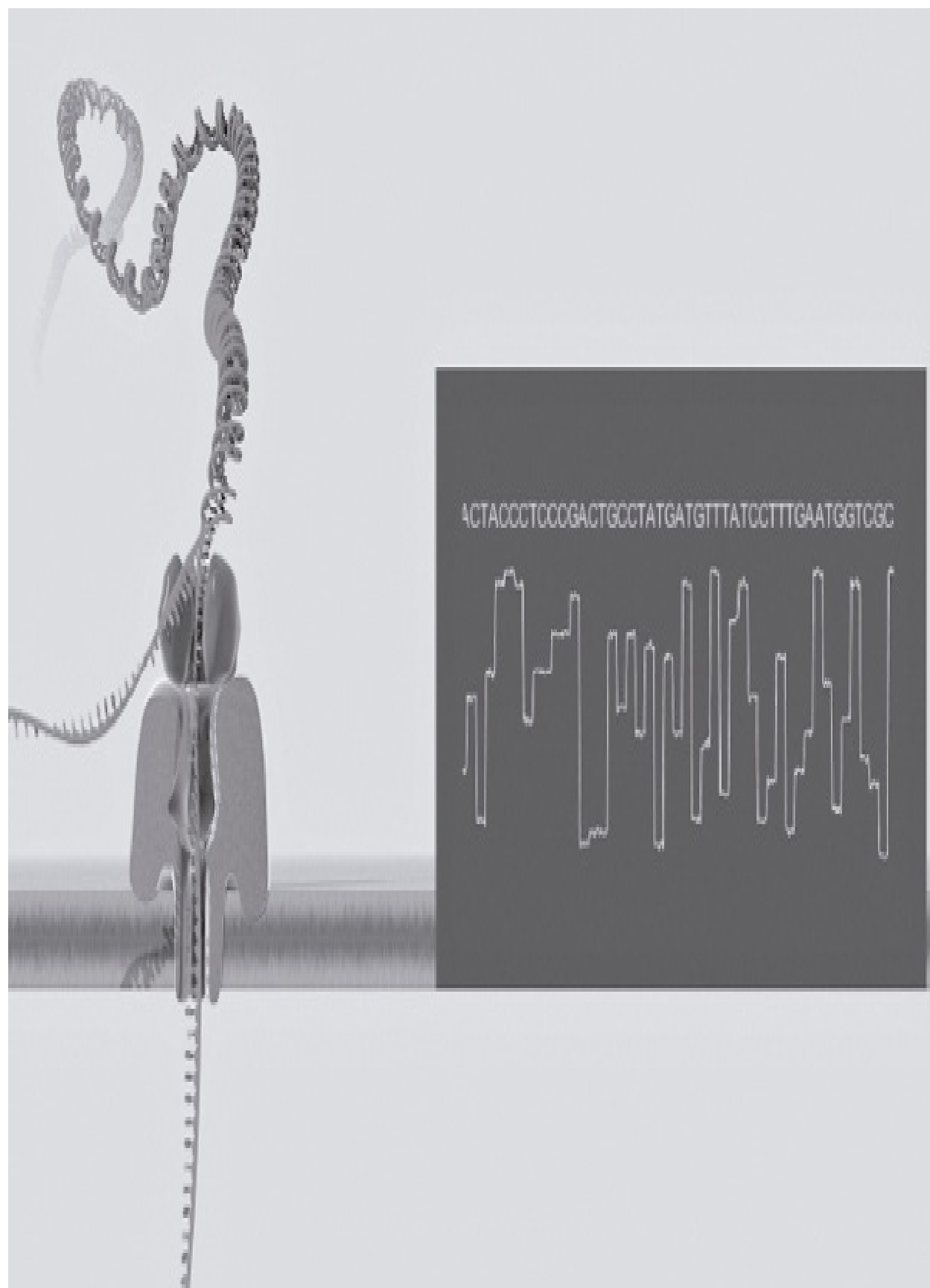
en perspectiva. Durante más de dos décadas, los investigadores han estado trabajando en un nuevo concepto aparentemente simple: medir las modificaciones de la corriente mientras se hace pasar el ADN a través de una proteína de membrana bacteriana natural (llamada nanoporo) puede ser un modo de detectar la secuencia de los nucleótidos. La idea fue concebida por primera vez por un químico de la Universidad de California en Santa Cruz, David Deamer, quien esbozó su idea en un cuaderno de apuntes en 1989.



En 1989, David Deamer esbozó la idea básica de la secuenciación del ADN con nanoporos.
Cortesía de David Deamer (UC Santa Cruz).

Pocos años más tarde, publicó un estudio preliminar junto a Dan Branton, de Harvard. «Con nuevas mejoras, el método podría, en principio, permitir la detección directa y a alta velocidad de la secuencia de las bases en moléculas únicas de ADN o ARN»[\[9\]](#), predijeron, al mismo tiempo que otros comenzaban simplemente a prepararse para secuenciar el primer borrador del genoma humano.

Poco más de una década después, un químico británico experto en nanoporos, el profesor Hagan Bayley de Oxford, fundó una empresa llamada Oxford Nanopore Technologies. La compañía reclutó a dos veteranos de Solexa, Clive Brown y John Milton, para que contribuyeran a construir la tecnología, desde el *software* y los sistemas informáticos hasta la propia ingeniería de nanoporos y demás componentes. Su premisa debe mucho a las ideas que Deamer y Branton esbozaron en la década de 1990: sitúe una proteína nanoporo en una membrana de polímero, de forma que el único modo que tenga el ADN de pasar a través de la membrana sea por ese minúsculo poro. Aplique una corriente eléctrica a la membrana y mida la resistencia (los cambios en la corriente) a medida que el ADN va atravesando el poro a una velocidad próxima a las quinientas bases por segundo. Seguidamente, utilice ingeniosas herramientas informáticas, como las recurrentes redes neuronales, para convertir las mediciones actuales en la identificación de las bases de los nucleótidos.



El ingenioso secuenciador de Oxford Nanopore: una enzima separa la doble hélice, posibilitando que un filamento individual de ADN pase a través del poro central de la proteína bacteriana nanoporo. El análisis de la fluctuación en la corriente eléctrica revela la identidad de las bases a medida que atraviesan el poro.

Cortesía de Oxford Nanopore.



Reduciendo el secuenciador: Oxford Nanopore planea lanzar el SmidgION, que se conectará a un móvil.
Cortesía de Oxford Nanopore.

Por supuesto, si fuera así de simple, Oxford Nanopore, o cualquiera de sus competidores, nos resultaría un nombre familiar. De hecho, los científicos de la empresa experimentaron y descartaron un buen número de estrategias antes de decidirse por su sistema actual. La idea original, conocida como «cortar y soltar», empleaba una enzima llamada exonucleasa para ir cortando nucleótidos individuales del extremo de la cadena de ADN, al estilo Pac-Man, que dejaba caer de uno en uno a través de un poro situado debajo. Pero la propia idea se cayó, dejando paso a la de hacer pasar una única cadena intacta de ADN a través del poro, y empleando otra enzima para separar la doble hélice.

Quizá el aspecto más revolucionario de la tecnología de Oxford es el propio instrumento: un pequeño dispositivo de mano del tamaño de un teléfono móvil que requiere solo un cable USB para conectarse a un ordenador portátil.

La muestra de ADN, adecuadamente preparada, se deja caer en un pequeño receptáculo del dispositivo y fluye hacia la cámara que aloja los nanoporos. Cada nanoporo, como el equivalente a un guisante en medio de un campo de fútbol, se encuentra en un área separada del dispositivo. Un solo dispositivo MinION no tiene la capacidad de secuenciar el genoma humano, pero su notable portabilidad y facilidad de uso está abriendo nuevos mercados y aplicaciones, desde el trabajo de campo y el análisis forense hasta la enfermedades infecciosas y las escuelas. Los investigadores han llevado MinION a Guinea, en África Occidental, para estudiar los brotes de ébola; a Brasil para investigar la epidemia de Zika, y a la Estación Espacial Internacional para analizar microbios en tiempo real. Y Oxford Nanopore está trabajando en un secuenciador aún más pequeño, el SmidgION, que podría conectarse directamente a un *smartphone*. La empresa quiere crear el «Internet de los seres vivos», una extensísima base de datos en la nube con información del ADN alimentada por secuenciadores portátiles[10]. Brown promete «romper las fortificaciones de los médicos y de las empresas de seguros en el momento en que millones de personas compartan esta información».

Tras años de promesas, la comunidad genómica puede parecer harta ante la perspectiva de las nuevas tecnologías. Cuando en 2014 un investigador del Broad Institute presentó los primeros datos públicos generados con la tecnología MinION de Oxford, el público se mostró decididamente impasible. Pero mientras mis colegas esperan ansiosamente nuevas mejoras en cuanto a precisión y rendimiento, a mí me parece alucinante que hayamos desarrollado el poder de

deducir secuencias genéticas en tiempo real, traduciendo una simple alteración de corriente en el código de la vida. Aún hay que hacer muchos ajustes, pero creo que esta tecnología —o una versión de ella que quizá emplee nanoporos artificiales implantados en una oblea de silicio—, será el próximo fenómeno de la secuenciación.

En un congreso sobre genómica personal que tuvo lugar en el Laboratorio de Cold Spring Harbor en 2010, conocí a un joven llamado Bogi Eliassen, que tenía un ambicioso plan para secuenciar a toda la población de su país. Es cierto que la nación isleña era pequeña, solo cincuenta mil habitantes, pero no era particularmente conocida como la meca de la genómica. Me dejó intrigado.



La cazadora de virus de la Universidad de São Paulo, Ingra Morales, carga una muestra en un secuenciador de ADN portátil durante el proyecto ZiBRA (Zika in Brazil Real Time Analysis, «Análisis en tiempo real del Zika en Brasil»).

Cortesía de Nick Loman / Zibra Project.

Las Islas Feroe son un conjunto de dieciocho islas pintorescas situadas en el Mar del Norte, a una distancia aproximadamente equidistante de Escocia e Islandia. El objetivo del proyecto FarGen, del que Eliassen era el arquitecto principal, es secuenciar el genoma de todos los feroeses para mejorar el sistema de salud. Los datos no se entregarán a los ciudadanos, sino que se incorporarán a su historial médico y estarán disponibles para consulta por parte de la comunidad médica, cuando sea necesario.

Desde entonces, se han anunciado más proyectos ambiciosos de genoma nacional, entre ellos el Programa Genoma Humano Saudí y otro llamado Genomics England que está financiado por el gobierno británico. Todos ellos tienen la meta de secuenciar el genoma de cien mil personas escogidas al azar. «Reino Unido será el primer país que introduzca esta tecnología en su sistema de salud, liderando así la carrera mundial por el desarrollo de mejores pruebas, mejores fármacos y, sobre todo, de una atención más personalizada para salvar vidas», prometió el ministro de Salud, Jeremy Hunt.

Inevitablemente, el objetivo de la secuenciación de grandes poblaciones ha capturado también la imaginación del sector privado. Después de toda una década viajando inusitadamente en las alas de la genómica, Craig Venter ha vuelto a ocupar el centro de la escena con una nueva empresa, Human Longevity, con un capital inicial de inversión de setenta millones de dólares. El objetivo, dice Venter, es identificar las principales variantes de ADN que subyacen tras la longevidad y la salud, a través del análisis de la secuencia completa del genoma de miles de pacientes con enfermedades como el Alzheimer. En irónico retorno a los días de Celera, Venter predice que parte de esa información podría tener utilidad comercial para las empresas farmacéuticas. Pero los tiempos han cambiado: con la creciente ubicuidad de la secuenciación del genoma, es difícil imaginar cómo una empresa podría establecer o preservar el monopolio de dicha información. Además, parece lógico, si no inevitable, que la mayoría de las compañías farmacéuticas conviertan la secuenciación del genoma en parte integral de su proceso de ensayos clínicos, como un modo de elegir sus poblaciones de pacientes voluntarios e identificar la razón por la que a quienes más ayuda un medicamento tienen esa receptividad.

Comencé este capítulo contando cómo mi propio genoma fue secuenciado hace una década por en torno a un millón de dólares. Actualmente, empresas

como Veritas Genetics ofrecen la secuenciación e interpretación del genoma personal por mil dólares (bajo supervisión médica). En enero de 2017, el nuevo consejero delegado de Illumina, Francis deSouza, presentó el último secuenciador de la empresa, Nova Seq, que en pocos años podría llegar al genoma de cien dólares. (Véase la figura 18 del cuadernillo de imágenes.) Nuestro futuro estará, seguramente, marcado por la ubicuidad de la genómica y la información en tiempo real, lo que supondrá la transformación de la salud pública y el tratamiento médico individualizado. Nunca será demasiado pronto para ello. Además del genoma de todas nuestras células somáticas, que se remonta al óvulo fertilizado a partir del que nos desarrollamos cada uno de nosotros, nuestro interior bulle con una población de vida microscópica que posee sus propios genomas diversos. Entre un 1 y un 3 por ciento de nuestro peso corporal puede deberse a estos microbios, cuyo delicado equilibrio influye en desde nuestra respuesta autoinmune y nuestra posibilidad de padecer obesidad hasta en ciertas afecciones psiquiátricas que están relacionadas con niveles de neurotransmisores cuya regulación puede estar influida por nuestra flora intestinal. Cada día descubrimos que nuestro llamado microbioma —término colectivo para los trillones de genomas bacterianos que viven en nuestra piel, en nuestra boca, en nuestros intestinos y en otros orificios—, desempeña un papel más importante de lo que sospechábamos en nuestra propia salud. De hecho, la cantidad de ADN presente en el microbioma bacteriano empequeñece a nuestro propio ADN. Las promesas que guarda la genómica para el mejoramiento de nuestra salud no podrán realizarse, pues, hasta que podamos entender todo el ADN que no es propiamente nuestro, pero sin el que no podríamos vivir. En este sentido, la secuenciación nunca será ni demasiado rápida ni demasiado barata.

Solía desear que cuando al final el genoma humano estuviera totalmente secuenciado resultara que contenía 72.415 genes. Mi entusiasmo por este número derivaba de la primera gran sorpresa del Proyecto Genoma Humano. En diciembre de 1999, intercalado entre dos importantes hitos secuenciales —los mil y dos mil millones— apareció el primer cromosoma completo, el número 22. Aunque es pequeño y solo constituye el 1,1 por ciento del genoma total, el cromosoma 22 tenía, sin embargo, una longitud de 33,4 millones de pares de bases. Este fue nuestro primer vistazo al aspecto que podría tener el genoma en conjunto. Un comentarista de *Nature* escribió: fue como «contemplar por primera vez la superficie o el paisaje de un nuevo planeta»[\[1\]](#). Lo más interesante era la densidad de los genes a lo largo del cromosoma. No teníamos motivos para creer que el cromosoma 22 no fuera representativo de todo el genoma, de modo que esperábamos encontrar alrededor del 1,1 por ciento de todos los genes humanos en su secuencia. Es decir, dada la estimación clásica habitual de unos 100.000 genes humanos en total, habíamos esperado ver unos 1.100 en el cromosoma 22. Se encontró casi exactamente la mitad: 545. Allí estaba el primer gran indicio de que el genoma humano no tenía tanta abundancia de genes como habíamos supuesto.

De repente, la suma total de genes humanos se convirtió en un tema apasionante. En el congreso sobre el genoma celebrado en el Laboratorio de Cold Spring Harbor en mayo de 2000, Ewan Birney, que dirigía el análisis informático de la secuencia en el Centro Sanger, organizó un concurso que llamó Genesweep. Era una lotería basada en la estimación de la suma exacta de genes que finalmente se determinaría cuando se completara la secuencia en el año 2003 (o antes); el que lo lograra sería el que se acercara más a la respuesta correcta. (No era totalmente de extrañar que Birney se hubiera convertido en el corredor de apuestas extraoficial del PGH: los números son su especialidad. Después de acabar su etapa de colegial en Eton, se tomó un año para abordar problemas cuantitativos de biología mientras vivía en mi casa de Long Island —algo muy distinto de viajar por el Himalaya o atender un bar en Río, dos de las maneras

más probables en las que un joven británico podría pasar el «año de transición» antes de entrar en la universidad. El trabajo de Birney en el Laboratorio de Cold Spring Harbor produjo dos importantes artículos de investigación antes de que llegara a poner los pies en Oxford.)

Inicialmente, Birney cobraba un dólar por participante, pero el precio de admisión al fondo común aumentaba a medida que se publicaban las estimaciones y nos acercábamos a un recuento final. Yo fui de los primeros en jugar apostando un dólar al 72.415. El envite era un intento calculado de reconciliar la cifra clásica, cien mil, y la nueva y mejor estimación de cincuenta mil basada en el resultado del cromosoma 22. Más de una década después, los genetistas siguen disputando por el número exacto, pero está claro que mi apuesta era disparatada por excesiva. He perdido un dólar en el concurso del genoma.

Tal vez la única cuestión que generó la misma especulación inútil que el recuento preciso de genes fue la de a quién pertenecían los genes que estábamos secuenciando. En principio la información era confidencial, de modo que el dinero no iba a cambiar de dueño por esto, pero muchos se preguntaban lo mismo. En el caso del proyecto público, la muestra de ADN que secuenciábamos procedía de unos individuos elegidos al azar en los alrededores de Buffalo, Nueva York, la misma zona en la que se llevaba a cabo el trabajo de aislar el ADN e insertarlo en cromosomas bacterianos artificiales con el fin de cartografiarlo y secuenciarlo. Al principio, Celera declaró que su material procedía también de seis donantes anónimos, un grupo multicultural, pero en el 2002 Craig Venter no pudo resistirse a hacer saber al mundo —y nada menos que en televisión— que el principal genoma secuenciado era realmente el suyo. Hoy esa secuencia es la última conexión que le queda a Venter con la compañía. Preocupada por el hecho de que la secuenciación de los genomas, aunque atractiva y de un notable interés periodístico, no estaba resultando viable desde el punto de vista comercial, Celera intentó reconvertirse en una compañía de productos farmacéuticos y dijo adiós a su fundador en 2002. En cuanto a Venter, ha fundado un nuevo instituto epónimo en San Diego y dos ambiciosas empresas, una para utilizar los genomas de las bacterias a fin de descubrir nuevas fuentes de energía renovable, la otra, emulando a Celera, para realizar secuenciaciones de alto rendimiento de genomas individuales, en busca de variantes que contribuyan a la buena salud de los mayores. Como hemos visto, Venter afirma que esta empresa, Human Longevity, habrá secuenciado un millón de genomas humanos para 2020.

Con la secuencia del genoma a nuestra disposición, ahora sabemos que no hay nada que se salga de lo normal acerca de la densidad génica del cromosoma 22. En realidad, el cromosoma 22, con sus 545 genes, era para su tamaño tal vez más

abundante que pobre en genes. En el cromosoma 21, de un tamaño más o menos similar, solo se han localizado definitivamente 236 genes. Hoy vemos unos 21.000 genes en total en la dotación completa de 24 cromosomas humanos (22 + X + Y). Constituye, sin duda toda una lección de humildad que, más de una década después del Proyecto Genoma Humano, aún no seamos capaces de asegurar con precisión cuántos genes residen en el genoma humano. Hay varios grupos internacionales, entre ellos el Centro Nacional de Información sobre Biotecnología de los NIH, Ensembl en Reino Unido y un consorcio internacional llamado GENCODE, que analizan y revisan continuamente el conteo de genes. Sus últimas predicciones, para los genes codificadores de las proteínas, se mueve entre 19.800 y 22.700, una media de 21.035. Además, hay otros 30.000 o 40.000 genes que producen transcripciones de ARN pero no codifican proteínas. Una cosa está clara: parece que el número final acabará estando muy por debajo de la marca de 50.000, y no digamos de la de 100.000.

Pero solo el tiempo dirá cuán por debajo. El descubrimiento de genes no es realmente una tarea tan sencilla: las regiones que codifican proteínas no son más que hileras de A, T, G y C que, embutidas entre todas las demás A, T, G y C del genoma, no se destacan de una forma evidente. Y recordemos que solo alrededor del 2 por ciento del genoma humano codifica proteínas; el resto, al que tradicionalmente nos referimos como «basura» de un modo poco halagador, parecía, hasta hace poco, estar formado de segmentos de diversa longitud que aparentemente no tienen función, muchos de los cuales se presentan repetidos. (Esa perspectiva ha cambiado profundamente a la luz de los resultados del proyecto ENCODE, como hemos visto en el capítulo 7.) Y la basura puede incluso encontrarse diseminada en el interior de los propios genes; algunas veces, los genes pueden estar salpicados de segmentos no codificadores (intrones), enormes extensiones de ADN intercaladas entre las partes codificadoras que se encuentran, como muchas ciudades, aisladas entre tramos estériles de autopistas moleculares. Durante un tiempo, el gen humano más largo era el de la distrofina (cuyas mutaciones pueden causar distrofia muscular), que se disemina sobre unos 2,4 millones de pares de bases. De estas, solo once mil cincuenta y cinco (un 0,5 por ciento del gen) codifica la proteína; el resto se compone de los setenta y ocho intrones del gen (un gen humano típico tiene ocho). Esta desmañada arquitectura del genoma es lo que hace que la identificación de genes sea tan difícil. La abrumadora longitud de la distrofina queda eclipsada por el gen de una proteína muscular que es la tercera más abundante. Esta titánica proteína —y de ahí su nombre, titina— está compuesta de unos treinta y tres mil aminoácidos y tiene un micrómetro de largo. El gen que codifica la titina tiene trescientos sesenta y tres exones y abarca casi trescientas kilobases del

cromosoma 2.

Hombre	ATGGTTTGATGTCTCCAGAAAGTGTCTACCCAGTTGAAGACAAACCTCAGGAGTGTACAAAGAACCGTGCAGATAAGG
Ratón	GTGGTTTGATGTACTCCAGAAAGTGTCTGCCCAATTGAAGACGAACCTAACAAGCGTCACAAAGAACCGTGCAGATAAGG

Hombre	TAAATGGTGCCGTTTGTGGCATGTGAACTCAGGCGTGTCACTGCTAGAGAGGAAACTGGAGCTGAGACTTTCC-AGGTAT
Ratón	TGAATGGCAC...TGCAGCTAGAGATGACATGCG-GATATCACTGGCGTGGAAAC-AGAGCTCAGACTTTTCTAGATTA

Hombre	TTTGCTTGAAGCTTTAGTTGAAGGCTTACTATGGATTCTTTCTTTCTTTTCTTTTATAGAAATGCTATTCATAA
Ratón	GTTGCCAGAAGATTCTAATTGCAA--CTG...TGG.....T..TTCTTCACTTTTTCCTATAGAAATGCTATTCATAA

Hombre	TCACATTGCTTTGTTGAACCTCTTGTTATAAAAGCTTTAAAACAGTACAGGACTACAACATCTGTGCAGTTACAGAAGC
Ratón	TCACATTAGGTTATTGAGCCTCTTGTTATAAAAGCATTGAAGCAGTACACCAGACAACATCTGTACAATTGCAGAAGC

Hombre	AGGTTTTAGATTTGCTGGCGCAGCTGGTTCAGTTACGGGTTAATTACTGTCTTCTGGATTCAAGTCAG
Ratón	AGGTTTTGATTTGCTGGCACAGCTGGTTCAGCTACGGGTCAATTACTGTCTACTGGATTCAAGCCAG

Comparación de ADN humano y de ratón para el mismo gen. Comprende un intrón —una región no codificadora dentro del gen (en un recuadro)— y partes de dos exones, regiones que codifican la proteína producida por el gen. Las bases resaltadas son las que no han experimentado cambios evolutivos entre las dos secuencias. Un guion supone la pérdida de una base en una especie. La similitud global de las secuencias del ratón y el hombre indica que la selección natural ha sido tremendamente eficaz eliminando mutaciones. En el intrón, donde lo característico es que las mutaciones no tengan consecuencias, observamos que existe mucha más divergencia que en los exones, en los que un cambio puede perjudicar la función de la proteína.

Pero la localización de los genes humanos se ha vuelto mucho menos

complicada ahora que se conoce mejor el genoma del ratón, del chimpancé y de muchos otros mamíferos. El mérito hay que atribuírselo a la evolución: en sus partes funcionales, el genoma del hombre y el del ratón, como el de todos los mamíferos, son extraordinariamente similares, habiéndose desviado relativamente poco a lo largo de los tiempos desde el antepasado común de las dos especies. Las regiones de ADN basura, por el contrario, no se han doblegado a la evolución; sin una selección natural que las refrene, como sí lo hace en los segmentos codificadores, las mutaciones se han acumulado profusamente, de modo que en estas regiones existe una divergencia genética sustancial entre las dos especies. La búsqueda de secuencias similares entre los datos del hombre y los de el ratón es, por lo tanto, una forma eficaz de identificar zonas funcionales, como los genes.

La identificación de genes humanos también se ha visto facilitada por la finalización de un borrador preliminar del genoma del pez globo. Este pez, conocido como «fugu» entre los aficionados a la cocina japonesa, contiene una potente neurotoxina; un chef competente sabe eliminar los órganos que contienen el veneno, de modo que la comida solo debería producir un ligero entumecimiento en la boca. Pero cada año mueren unas ochenta personas a causa del fugu mal preparado, y la ley prohíbe a la familia imperial japonesa disfrutar de su exquisitez. A finales de la década de 1980, mi viejo amigo y premio Nobel Sydney Brenner se aficionó al pez globo, al menos como objeto de investigación genética. El tamaño de su genoma, exactamente un noveno del humano, contiene mucha menos basura que el nuestro, pues aproximadamente un tercio codifica proteínas. El borrador preliminar del genoma del fugu se completó bajo la dirección de Brenner por unos doce millones de dólares, una auténtica ganga para lo que solía ser la norma en la secuenciación genómica a principios del 2000. El recuento de genes —entendido como las regiones del genoma que codifican las proteínas— se sitúa por ahora en la misma categoría que el de los humanos, diecinueve mil doscientos. Curiosamente, sin embargo, mientras los genes del fugu tienen aproximadamente el mismo número de intrones que los genes del hombre y el ratón, los intrones del fugu son mucho más cortos.

Incluso en los veintiún mil, aproximadamente, la actual estimación del número total de genes humanos da una impresión en cierto modo exagerada de nuestra complejidad genética intrínseca. A lo largo de la evolución, ciertos genes han originado series de genes afines, cuyo resultado ha sido la aparición de grupos de genes similares con funciones parecidas, aunque sutilmente distintas. Estas familias de genes, como se los denomina, se originan por casualidad cuando, en el curso de la producción de células de óvulos o espermatozoides, un segmento de un cromosoma se duplica inadvertidamente, de modo que ahora hay

dos copias de un gen específico en ese cromosoma. Con tal de que una copia siga funcionando, la selección natural deja a la otra sin control, libre de desviarse en cualquier dirección que la evolución elija a medida que las mutaciones se acumulen. De vez en cuando, las mutaciones motivarán que el gen adquiera una nueva función, normalmente alguna estrechamente relacionada con la del gen original. De hecho, muchos de nuestros genes humanos consisten en ligeras variaciones sobre relativamente pocos temas genéticos. Consideremos, por ejemplo, que unos quinientos de nuestros genes (en torno al 2 por ciento de nuestra dotación completa) son los responsables de codificar distintas formas de las enzimas proteína quinasas, mensajeros químicos que transmiten señales a la célula. Luego están los mil genes humanos implicados en la capacidad de nuestra nariz para oler: las proteínas que codifican son receptores del olfato, cada uno de los cuales reconoce una molécula o clase de moléculas de olor diferente. Estos mismos mil genes, aproximadamente, están también presentes en el ratón. Pero hay una diferencia: como el ratón se ha adaptado a una vida principalmente nocturna, tiene una mayor necesidad de su sentido del olfato: la selección natural le ha favorecido con un olfato más agudo y mantenido en funcionamiento la mayor parte de los genes detectores de olor. Sin embargo, en el caso humano, un 60 por ciento de estos genes se han deteriorado a lo largo de la evolución (a estos fósiles genéticos los llamamos pseudogenes). Probablemente, a medida que nos hicimos más dependientes de la vista, hemos necesitado menos receptores del olfato, de modo que la selección natural no intervino cuando las mutaciones motivaron que muchos de nuestros genes del olfato fueran incapaces de producir proteínas funcionales, lo que hizo de nosotros unos olfateadores relativamente ineptos en comparación con otras criaturas de sangre caliente.

¿Cuál es la diferencia entre nuestro número de genes y el de otros organismos?

NOMBRE COMÚN	NOMBRE DE LA ESPECIE	NÚMERO DE GENES
Hombre	<i>Homo sapiens</i>	21.000
Planta de la mostaza	<i>Arabidopsis thaliana</i>	27.000
Gusano nematodo	<i>Caenorhabditis elegans</i>	20.000
Mosca de la fruta	<i>Drosophila melanogaster</i>	14.000
Levadura de panadero	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	6.000
Bacteria intestinal	<i>Escherichia coli</i>	4.000

En términos de dotación génica, pues, somos incapaces de reunir tantos genes codificadores como una plantita esmirriada. Aún más pasmosa es la comparación con el nematodo, una criatura compuesta de tan solo novecientas

cincuenta y nueve células (contra nuestros treinta billones estimados), de las cuales unas trescientas dos son células nerviosas que forman el cerebro del gusano (el nuestro consta de cien mil millones), una diferencia en complejidad estructural de órdenes de magnitud y, con todo, tenemos aproximadamente el mismo conteo de genes que el humilde gusanito. ¿Cómo podemos explicar esta desconcertante discrepancia? No hay ninguna razón para el desconcierto: al parecer los humanos son simplemente capaces de conseguir más a partir de su «hardware» genético.

En realidad, yo propondría que existe una correlación entre inteligencia y bajo número de genes. Mi conjetura es que ser inteligente —tener un centro nervioso aceptable como el nuestro o incluso el de la mosca de la fruta— permite un funcionamiento complejo con relativamente pocos genes (si es que «pocos» tiene un verdadero significado en relación con el número veintiún mil). El cerebro humano nos proporciona capacidades sensoriales y neuromotoras muy superiores a las del nematodo, lento y sin ojos, y por lo tanto una gama mucho más amplia de opciones de respuesta conductual. Y la planta, al tener raíces, tiene aún menos opciones: necesita llevar consigo una serie completa de recursos genéticos para hacer frente a toda contingencia medioambiental. Una especie inteligente, por el contrario, puede responder a, digamos, un periodo de frío utilizando sus células nerviosas para buscar unas condiciones más favorables (una cueva resguardada servirá).

La complejidad de los vertebrados también puede verse aumentada mediante sofisticados activadores genéticos que generalmente están situados cerca de los genes. Ahora, con la secuenciación del genoma terminada, podemos analizar minuciosamente estas regiones que lindan con los genes. Es ahí donde tiene lugar la regulación, donde las proteínas reguladoras se unen al ADN para activar o desactivar los genes contiguos. (Véase la figura 19 del cuadernillo de imágenes.) Al parecer, los genes de los vertebrados están gobernados por una serie de mecanismos de activación y desactivación mucho más complejos que los de los organismos más sencillos. Esta complicada e ingeniosa coordinación de genes es lo que permite las complejidades de la vida de los vertebrados. Asimismo, un gen dado puede producir muchas proteínas diferentes, bien porque diferentes exones se unan para crear proteínas ligeramente distintas (un proceso conocido como *alternative splicing*[\(20\)](#)) o bien porque las proteínas experimenten cambios bioquímicos después de haber sido producidas.

El número total de genes humanos, inesperadamente bajo, provocó diversas reflexiones personales sobre su significado aparecidas en los periódicos. Estas se inclinaban en una dirección común. Stephen Jay Gould (cuya prematura muerte silenció trágicamente una voz apasionada) escribió un artículo en el *New York*

Times proclamando que el bajo número de genes significaba el anuncio de la muerte del reduccionismo, la doctrina imperante en prácticamente toda la investigación biológica. Esta doctrina sostiene que los sistemas complejos se construyen de abajo arriba. Expresado de otro modo: para comprender los acontecimientos que se producen a unos niveles complejos de organización, debemos comprenderlos primero a unos niveles más simples y ensamblar después estos procesos más sencillos para que tengan sentido. Y así resulta que, mediante la comprensión del funcionamiento del genoma, finalmente comprenderemos cómo se ensamblan los organismos. Gould y otros consideraron que el número sorprendentemente bajo de genes humanos era la prueba de que semejante planteamiento de abajo arriba no solo no es practicable sino tampoco válido. Los antirreduccionistas sostenían que, a juzgar por su inesperada simplicidad genética, el organismo humano era la prueba viviente de que no podemos empezar a comprendernos a nosotros mismos conforme a una suma de procesos más pequeños. En su opinión, nuestro bajo número de genes supone que la crianza, no la naturaleza, debe ser el elemento principal que determine quién es cada uno de nosotros. Significaba, en resumen, una declaración de independencia respecto a la tiranía que supuestamente ejercen nuestros genes.

Al igual que Gould, también yo reconozco que la crianza desempeña un papel importante en la formación de cada uno de nosotros. Sin embargo, su valoración del papel de la naturaleza es absolutamente errónea: nuestro bajo número de genes no invalida en modo alguno un método reduccionista para abordar los sistemas biológicos, ni justifica cualquier deducción lógica de que no estamos determinados por nuestros genes. Un óvulo fecundado que contenga un genoma de chimpancé sigue produciendo inevitablemente un chimpancé, mientras que un óvulo fecundado que contenga un genoma humano produce un ser humano. Por mucho que se le exponga a la música clásica o a la violencia en televisión, no podría ser de otra manera. Evidentemente, debemos recorrer un largo camino hasta llegar a comprender cómo se aplica la información contenida en esos dos genomas extraordinariamente similares a la tarea de producir dos organismos aparentemente muy distintos; pero sigue siendo un hecho que la mayor parte de lo que será cada organismo está indefectiblemente programado en cada una de sus células, en el genoma. En realidad, considero que nuestro descubrimiento de un bajo número de genes humanos es una buena noticia para las posturas reduccionistas habituales en materia de biología: es mucho más fácil medir los efectos de veintiún mil genes que de cien mil.

Puede que los humanos no tengamos una enorme cantidad de genes, pero lo que sí tenemos, como demuestra la irregularidad del gen de la titina, es un genoma grande y desordenado. Volvamos a la comparación con el gusano: aunque ni siquiera tenemos el doble de genes, nuestro genoma es treinta y tres veces mayor. ¿A qué se debe esta discrepancia? Los cartógrafos de genes describen el genoma humano como un desierto salpicado de vez en cuando de oasis genéticos, los genes. El 50 por ciento del genoma está compuesto de secuencias basura repetitivas sin función aparente; el 10 por ciento de nuestro ADN consta de un millón de copias diseminadas de una única secuencia denominada *Alu*:

GGCCGGGCGCGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCGGGCGG.

Escribir esta secuencia un millón de veces daría idea de hasta qué punto los elementos *Alu* están presentes en nuestro ADN. En realidad, el grado de secuencias repetidas es aún más elevado de lo que podría parecer: las secuencias que en otro tiempo se habrían identificado inmediatamente como repeticiones se han ido separando a lo largo de generaciones de mutaciones hasta hacerse irreconocibles como componentes de una clase particular de ADN repetitivo. Imaginemos un grupo de tres repeticiones cortas: ATTG ATTG ATTG. Con el tiempo las mutaciones las transformarán, pero si el periodo es corto todavía podemos ver de dónde proceden: ACTG ATGG GTTG. A lo largo de un periodo más largo, su identidad original se ha perdido completamente en un mar de mutaciones: ACCT CGGG GTCG. Las proporciones de ADN repetitivo son mucho menores en otras especies: el 11 por ciento en la planta de la mostaza, el 7 por ciento en el gusano nematodo y solo el 3 por ciento en la mosca de la fruta. El gran tamaño de nuestro genoma se debe fundamentalmente a que acumula más basura que el de otras muchas especies.

Estas cantidades diferentes de ADN basura explican un viejo enigma evolutivo. Lo que se espera básicamente es que los organismos más complejos tengan genomas más grandes —necesitan codificar más información— que los simples. Desde luego, existe una correlación entre el tamaño del genoma y el grado de complejidad de un organismo: el genoma de la levadura es mayor que el de la *E. coli* pero menor que el nuestro. Sin embargo, solo es una débil correlación.

NOMBRE COMÚN	NOMBRE DE LA ESPECIE	TAMAÑO APROX. DEL GENOMA (MILLONES DE PARES DE BASES)
Mosca de la fruta	<i>Drosophila melanogaster</i>	180
Fugu (pez globo)	<i>Fugu rubripes</i>	400
Serpiente	<i>Boa constrictor</i>	2.100
Hombre	<i>Homo sapiens</i>	3.200
Langosta	<i>Schistocerca gregaria</i>	9.300

Cebolla	<i>Allium cepa</i>	18.000
Salamandra	<i>Amphiuma means</i>	84.000
Pez dipneo	<i>Protopterus aethiopicus</i>	140.000
Helecho	<i>Ophioglossum petiolatum</i>	160.000
Ameba	<i>Amoeba dubia</i>	670.000

Es razonable suponer que la selección natural actúa para mantener el tamaño del genoma lo más pequeño posible. Al fin y al cabo, cada vez que la célula se divide debe replicar todo su ADN; cuanto más tenga que copiar, la posibilidad de error es mayor, y mayor la energía y el tiempo que requiere el proceso. Es toda una empresa para la ameba (o el tritón o el pez dipneo). Así pues, ¿qué pudo haber motivado que la cantidad de ADN en estas especies excediera tanto de los límites? En los casos de genomas insólitamente grandes solo podemos deducir que otras fuerzas selectivas han debido de oponerse al impulso de la selección para mantener el genoma reducido. Por ejemplo, es posible que los genomas grandes sean ventajosos para las especies expuestas a condiciones medioambientales extremas. El pez dipneo vive tanto en tierra como en agua y puede sobrevivir a largos periodos de sequía enterrándose en el cieno; tal vez necesite más material genético que una especie adaptada a un único medio.



Cebollas encima de la cabeza: el genoma de una de las cebollas es seis veces mayor que el de su vendedor.

Dos importantes mecanismos evolutivos explican este exceso de ADN: la

duplicación del genoma y la proliferación de secuencias específicas dentro de un genoma. Muchas especies, sobre todo en el reino vegetal, son en realidad el resultado de un cruzamiento entre dos que ya existían previamente. La nueva especie a menudo combina simplemente la dotación de ADN de cada una de las especies progenitoras, lo que produce un genoma doble. Otra alternativa es que, mediante algún tipo de accidente genético, un genoma pueda duplicarse sin la intervención de otra especie. Por ejemplo, uno de los organismos preferidos de la biología molecular, la levadura de panadero, tiene alrededor de seis mil genes. Pero un examen minucioso revela que gran número de esos genes está duplicado —la levadura de panadero tiene dos copias distintas de muchos de sus genes. Aparentemente, en cierta etapa precoz de su historia evolutiva, el genoma de la levadura se duplicó. Al principio, las copias de los genes habrían sido idénticas, pero con el tiempo se han diferenciado.

Una fuente aún más abundante de exceso de ADN ha surgido de la multiplicación de secuencias genéticas capaces de replicarse e insertarse en más de un sitio en un genoma determinado. Estas secuencias llamadas elementos transponibles, o transposones, son muy variadas. Pero cuando en 1950 Barbara McClintock anunció por primera vez su descubrimiento, la mera idea de unos genes «saltarines» era demasiado inverosímil para la mayoría de los científicos acostumbrados a la sencilla lógica de Mendel. McClintock, una fabulosa genetista del maíz, ya había soportado en cierto modo una carrera llena de baches. Cuando en 1941 se hizo patente que no podría ejercer en la Universidad de Missouri, vino al Laboratorio de Cold Spring Harbor donde seguiría siendo un miembro activo de su plantilla hasta su muerte en 1992, a los noventa años. McClintock le dijo una vez a un colega: «Confía realmente en lo que ves»[\[2\]](#). Esto era exactamente lo que hacía en su trabajo científico: su idea revolucionaria de que algunos elementos genéticos podían ir y venir por el genoma surgió simplemente de hechos observables. Había estado estudiando la base genética del desarrollo de granos de maíz de diferentes colores y había observado que a veces, en un momento determinado del desarrollo de un grano, el color cambiaba. Un solo grano podría resultar jaspeado, con las previsibles manchas amarillas y con manchas moradas. ¿Cómo se explicaba este cambio repentino? McClintock dedujo que un elemento genético —un elemento transponible (transposón)— había saltado dentro o fuera del gen del pigmento.

Hasta que aparecieron las tecnologías del ADN recombinante no llegamos a comprender lo que eran los transposones normales; ahora los consideramos componentes importantes de muchos, por no decir la mayoría, de los genomas, entre ellos el nuestro. Y algunos de los transposones más comunes, los que aparecen una y otra vez en sitios diferentes del mismo genoma, se han ganado

nombres que reflejan su estilo de vida itinerante: ejemplos de las decenas de transposones de la mosca de la fruta se denominan *gypsy* («gitano»), *hobo* («vagabundo»), *looper1* («bucle1») y apropiadamente, «McClintock». Y los que estudian una planta simple llamada *Volvox* adoran un transposón por su extraordinaria capacidad de saltar de un lado a otro del genoma: se le conoce con el nombre de «elemento Jordan», por el gigante del baloncesto.



Barbara McClintock, descubridora de los elementos genéticos transponibles.

Los transposones contienen secuencias de ADN codificadoras de enzimas que,

mediante su capacidad para cortar y pegar ADN cromosómico, actúan para asegurar que las copias de su transposón particular se inserten en nuevos sitios cromosómicos. Si un salto introduce un transposón en una secuencia basura, el funcionamiento del organismo no se ve afectado y el único resultado es más ADN basura. Pero si un salto deja caer el transposón en un gen vital, perjudicando con ello su función, entonces la selección interviene: el organismo puede morir o por el contrario puede verse impedido de transmitir el nuevo gen. Muy rara vez, los movimientos de los transposones pueden o bien crear nuevos genes o alterar los que ya existen de un modo que beneficie al organismo huésped. Por lo tanto, el efecto de los transposones en el curso de la evolución parece haber sido principalmente generar innovaciones. Y curiosamente, en la historia humana reciente, existen pocas pruebas de saltos activos: al parecer, la mayor parte de nuestro ADN basura se generó hace mucho tiempo. (Véase el diagrama 16 del cuadernillo de imágenes.) Por el contrario, el genoma del ratón contiene muchos transposones que se reinsertan activamente, contribuyendo a un genoma mucho más dinámico. Pero no parece que esto inquiete excesivamente a la especie murina; el potencial reproductivo de los ratones, intrínsecamente elevado, ayuda probablemente a la especie en su conjunto a tolerar los desastres genéticos, atendiendo los frecuentes saltos dentro de regiones genéticas con una función vital.

Al haberse utilizado para establecer muchos de los hechos básicos acerca de cómo funciona el ADN, la trayectoria de *E. coli* como organismo modelo no tenía igual. No es de extrañar que, por lo tanto, su genoma figurase en los primeros puestos de la «agenda» del Proyecto Genoma Humano. Fred Blattner, de la Universidad de Wisconsin, era quien con más fervor deseaba empezar a secuenciar el genoma de *E. coli*. Pero sus solicitudes de subvención no dieron resultado hasta que el PGH no consiguió fondos, concediéndosele una de las primeras y cuantiosas ayudas para secuenciar. Si no hubiera sido por su reticencia inicial a adoptar la secuenciación automatizada, su laboratorio hubiera sido el primero en secuenciar un genoma bacteriano completo. Pero en 1991 utilizó una estrategia anticuada para ampliar la operación: emplear más estudiantes. Otro que llegó tarde a la automatización fue Wally Gilbert, a quien dos años antes yo había instado a intentar los genomas bacterianos más pequeños que se conocían, los del parásito *Mycoplasma*, bacterias minúsculas que habitan dentro de células. Lamentablemente, cuando su estrategia particular de secuenciación manual no consiguió ganar demasiados adeptos, su proyecto de secuenciar el *Mycoplasma* murió con ella. Sin embargo, en 1997, Blattner aceptó

la automatización a tiempo de establecer que el genoma de *E. coli* contiene unos cuatro mil genes.

Pero la carrera para completar el primer genoma bacteriano la había ganado dos años antes un amplio equipo encabezado por Hamilton Smith, Craig Venter y Claire Fraser, entonces su esposa, en el Instituto para la Investigación Genómica (TIGR). La bacteria que secuenciaron fue la *Haemophilus influenzae*, a partir de la cual Smith —un especialista en matemáticas de 1,98 de estatura que se pasó a la medicina— había aislado veinte años atrás las primeras enzimas de restricción útiles del ADN, una hazaña que le otorgó el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1978. Con el ADN de *Haemophilus* preparado por Smith, Venter y Fraser utilizaron un método de disparo sobre la totalidad del genoma para secuenciar sus 1,8 millones de pares de bases. (Véase el diagrama 17 del cuadernillo de imágenes.) El mero hecho de documentar el primer genoma «pequeño» fue suficiente para indicar el imponente tamaño de los más grandes que estaban en la lista de espera: si todas las A, T, G y C del genoma de la *Haemophilus* se imprimieran en un papel de este tamaño, el libro resultante tendría unas cuatro mil páginas. Se necesitaría un promedio de dos páginas para cada uno de sus 1.727 genes. De estos, solo el 55 por ciento tienen funciones que se puedan identificar fácilmente: por ejemplo, ciento doce genes participan en la producción de energía; y la replicación, reparación y recombinación del ADN requiere un mínimo de ochenta y siete. A partir de sus secuencias podemos decir que el restante 45 por ciento son genes funcionales, pero seguimos sin estar completamente seguros de cuál es su función.

El genoma de la *Haemophilus* es bastante pequeño para el patrón bacteriano. El tamaño del genoma de una bacteria está relacionado con la diversidad de probables ambientes que una especie en particular puede encontrar. Una especie que lleve una vida monótona en un único medio uniforme —digamos el intestino de otra criatura— es susceptible de sobrevivir bien con un genoma relativamente pequeño. Sin embargo, una que abrigue la esperanza de recorrer el mundo y esté dispuesta a encontrar las más variadas condiciones, debe estar dotada para responder, y la flexibilidad de respuesta depende normalmente de tener grupos de genes alternativos, adaptado cada uno de ellos a condiciones concretas y listo para ser activado en todo momento.

La *Pseudomonas aeruginosa*, una bacteria que puede causar infecciones en el hombre (y que supone un peligro especial para los enfermos de fibrosis quística) habita en muchos medios distintos. En el capítulo 5 vimos que una clase de una especie afín manipulada genéticamente fue el primer organismo vivo en patentarse; en ese caso, estaba adaptado a la vida en una marea negra, un medio notablemente distinto del pulmón humano. El genoma de la *P. aeruginosa*

contiene 6,4 millones de pares de bases y 5.770 genes. Más o menos un 7 por ciento de esos genes codifica factores de transcripción, proteínas que activan y desactivan genes; una respetable proporción de su dotación genética completa está, por lo tanto, dedicada a la regulación. El «represor» de *E. coli*, cuya existencia predijeron Jacques Monod y François Jacob en los primeros años de la década de 1960 (véase el capítulo 3), es uno de estos factores de transcripción. Una regla empírica sería la siguiente: cuanto mayor es la gama de medios que una especie bacteriana puede encontrar, mayor es su genoma y mayor la proporción de ese genoma dedicado a la regulación génica.

El TIGR no se detuvo en la *Haemophilus*. En 1995, en colaboración con Clyde Hutchison de la Universidad de Carolina del Norte, el Instituto secuenció el genoma del *Mycoplasma genitalium* como parte de lo que se ha denominado el «proyecto genoma mínimo». El *Mycoplasma genitalium* (que a pesar de su ominoso nombre es un habitante benigno del sistema de «cañerías» humano) tiene el genoma más pequeño que se conoce aparte de los víricos, unos quinientos ochenta mil pares de bases. (Los virus tienen genomas más pequeños, pero al apropiarse de los genomas de sus huéspedes pueden salirse con la suya sin tener los requisitos genéticos para muchos procesos fundamentales.) Y se halló que esa secuencia relativamente corta contiene cuatrocientas ochenta y dos proteínas codificadoras de genes (y unas pocas decenas de genes codificadores de ARN). Así pues, una pregunta surge de forma natural: ¿Es esta la dotación génica mínima necesaria para sustentar la vida? Investigaciones posteriores han empezado a eliminar genes del *M. genitalium* para ver cuáles son absolutamente vitales y cuáles no. En 2006, el grupo de Venter informó de que podían eliminarse exactamente cien genes codificadores de proteínas sin que esto supusiera un golpe fatal para la bacteria, lo que colocaba el «genoma mínimo» en trescientos ochenta y dos genes. Hay que reconocer que la definición de este «mínimo» es en cierto modo artificial, puesto que los endebles microbios obtienen todas las sustancias imaginables que pudieran necesitar del medio en el que se desarrollan. Es un poco como afirmar que los riñones no son necesarios para la vida porque los enfermos pueden sobrevivir gracias a las máquinas de diálisis.

La tarea de construir una célula funcional mínima de la nada, combinando artificialmente uno a uno sus componentes purificados, ocupó a Venter durante más de una década. Considerando que hay cuatrocientas ochenta y dos proteínas en el *Mycoplasma*, algunas representadas en la célula por una gran cantidad de moléculas y algunas por solo un puñado, la tarea de crear un sistema vivo de tan enorme complejidad parecía casi imposible. A mí, por lo menos, que ya me cuesta bastante seguir una serie como *Juego de tronos* en la que hay más de

cuatro o cinco personajes principales, la idea de esbozar la complejidad de las interacciones entre las partes esenciales dentro de una célula viva ya me parece nada menos que increíble. Porque la célula viva no es una bonita máquina en miniatura; es más bien, como lo expresó Sydney Brenner, «un pandemónium de moléculas retorcidas».

Venter creía incondicionalmente en que la era de la célula artificial estaba a la vuelta de la esquina y no tardó mucho en reunir a un grupo de expertos en bioética para que le asesoraran sobre si arriesgarse o no. Ellos, como yo, no ven un dilema moral en tratar de «crear vida» de este modo. En su caso, llevó quince años llegar de la primera secuencia de ADN microbiano a la primera célula sintética, pero tras superar numerosos obstáculos técnicos y biológicos, el equipo de Venter alcanzó un hito en 2010, al cambiar del *M. genitalium* al *Mycoplasma mycoides*, de mayor tamaño. (Aunque el genoma del *M. mycoides* tiene más de un millón de bases de longitud, su crecimiento en el laboratorio es mucho más rápido que el del *M. genitalium*.) El cromosoma bacteriano artificial —llamado *M. mycoides* JCVI-syn1.0— fue diseñado por ordenador, fabricado a partir de cuatro botes de químicos, ensamblado en levadura, transferido a una bacteria y, finalmente, trasplantado al núcleo de una célula bacteriana. «Esta es la primera especie autorreplicante del planeta cuyo progenitor es un ordenador», dijo Venter.

Insertas en el código genético sintético había cuatro marcas de agua, en parte para probar a cualquier escéptico que la célula tenía origen humano, que incluían los nombres de los cuarenta y seis miembros del equipo y una selección de citas, entre ellas una del escritor irlandés James Joyce: «Vivir, errar, caer, triunfar, recrear la vida a partir de la vida». Sin embargo, a los herederos de Joyce no les agradó demasiado y enviaron a Venter una carta de cese y suspensión, arguyendo que había usado la cita sin permiso. El equipo de Venter había incluido también una frase del legendario físico Richard Feynman, pero Caltech les informó de que la cita era incorrecta.

Esta proeza reafirma simplemente la verdad que la mayoría de los que nos dedicamos a la biología molecular conocemos desde hace mucho tiempo: la esencia de la vida no es más que química complicada. El hallazgo de la creación de Venter fue objeto de titulares y, como era de esperar, cosechó la reprobación de quienes le acusaban de estar «jugando a ser Dios», pero está más interesado en las aplicaciones prácticas que puede tener la biología sintética en áreas que van de la producción de biocombustibles al desarrollo de vacunas. Solo la conclusión contraria —que la vida de la célula es algo más que la suma de sus componentes y procesos básicos— podría generar un profundo entusiasmo en el mundo científico actual.

El análisis de ADN ya ha transformado la faz de la microbiología. Antes de que las técnicas del ADN fueran profusamente aplicadas, los métodos de identificación de especies bacterianas poseían un poder de resolución sumamente limitado: se podía observar el aspecto de las colonias que crecían en una placa de Petri, ver la forma de las células a través del microscopio o utilizar pruebas bioquímicas relativamente toscas como la Gram, mediante la cual las especies pueden clasificarse en «negativas» o «positivas» dependiendo de algunos rasgos de su pared celular. Con la secuenciación del ADN, de repente los microbiólogos dispusieron de un factor de identificación que era discernible y definitivamente distinto en cada especie. Incluso el ADN de las especies que, como las que viven en las profundidades oceánicas, no es posible cultivar en un laboratorio por la dificultad de reproducir las condiciones naturales en las que crecen, se puede analizar siempre que se pueda obtener una muestra.

En 2006, el TIGR se incorporó al Instituto J. Craig Venter, que sigue siendo uno de los líderes de los grupos dedicados a la genómica bacteriana. En poco tiempo los científicos han concluido los genomas de más de un centenar de bacterias diferentes, entre los que figuran el de una *Helicobacter* causante de úlceras, un *Vibrio* causante del cólera, una *Neisseria* causante de la meningitis y una *Chlamydia* productora de una enfermedad respiratoria. Su mayor competidor era un grupo del Instituto Sanger. El contingente británico estaba encabezado por Bart Barrell, que tuvo la suerte de no encontrarse en Estados Unidos, en donde sus limitadas credenciales académicas le hubieran impedido alcanzar la máxima categoría profesional: llegó a la ciencia directamente desde el instituto para trabajar de ayudante de Fred Sanger mucho antes de que la secuenciación se convirtiera en una realidad y ostenta la excepcional distinción de haber obtenido su doctorado sin tener un grado universitario. Antes de pasarse a las bacterias, Barrell se dio a conocer como un pionero de la automatización, pues había utilizado varias máquinas secuenciadoras ABI para producir cerca del 40 por ciento del genoma de la levadura de panadero, de doce millones de pares de bases, mientras que el consorcio mayoritariamente europeo que secuenciaba la levadura seguía apegado a los métodos manuales. Posteriormente, el grupo de Barrell tuvo la satisfacción de ser el primero en completar la secuencia del *Mycobacterium tuberculosis*, el agente de la temible enfermedad antaño conocida como consunción.

El poder del análisis de ADN de microbios se ha aprovechado con gran éxito en el

diagnóstico médico: para tratar eficazmente una infección, los médicos deben identificar en primer lugar el microbio que la produce. Tradicionalmente, la identificación ha exigido el cultivo de las bacterias a partir de tejidos infectados, un proceso exasperante por su lentitud, sobre todo en los casos en los que el tiempo es esencial. Utilizando una prueba de ADN para reconocer el microbio, rápida, sencilla y más precisa, los médicos pueden empezar un tratamiento adecuado mucho antes. Esa misma tecnología se empleó para hacer frente a una emergencia nacional: la captura del que cometió los atentados con ántrax en Estados Unidos en otoño de 2001. Secuenciando la bacteria del ántrax a partir de la primera víctima, los investigadores de TIGR obtuvieron una huella genética de la cepa exacta utilizada. En 2008, Bruce Ivins, un microbiólogo del gobierno que se había convertido en el principal sospechoso del caso, se suicidó. En el caso del letal brote de envenenamiento alimentario ocurrido en Alemania en 2011, que acabó con la vida de cincuenta y tres personas, el rápido análisis de la secuencia de ADN consiguió identificar en pocos días la cepa bacteriana, salvando así, posiblemente, muchas otras vidas.

A medida que aprendemos más sobre genomas microbianos va surgiendo un patrón sorprendente. Como hemos visto, la evolución de los vertebrados constituye una historia de economía genética progresiva: mediante un conjunto cada vez más extenso de mecanismos destinados a la regulación génica ha sido posible hacer más y más con los mismos genes. E incluso cuando aparecen nuevos genes, suelen ser meras variaciones sobre un tema genético ya existente. Por el contrario, la evolución bacteriana da pruebas de una historia de transformaciones mucho más radicales, un proceso confuso que favorece la importación o generación de genes totalmente nuevos, en oposición al simple intento de mejorar lo que ya existe.

En realidad, la tecnología recombinante debe su existencia a la extraordinaria capacidad de las bacterias para incorporar nuevos fragmentos de ADN (normalmente plásmidos). No es de extrañar, pues, que la evolución microbiana lleve también la huella de casos espectaculares de importación de genes del pasado. La *E. coli*, habitante benigno habitual de nuestros intestinos (y de las placas de Petri), se ha transformado en algunas variedades mortales mediante la importación de genes. Las toxinas producidas por una cepa que de vez en cuando causa brotes de envenenamiento alimentario (como el que mató a veintiuna personas en Escocia en 1996) y titulares sobre «Hamburguesas asesinas» se pueden atribuir a «préstamos» genéticos masivos recibidos de otras especies.

Normalmente, el paso del material genético a lo largo de una estirpe se realiza verticalmente —de antepasados a descendientes— de modo que esta importación de ADN desde el exterior se conoce como «transferencia horizontal».

La comparación de la secuencia del genoma de la *E. coli* normal con la de la cepa patógena ha revelado que comparten un «soporte» genético, lo que las identifica como miembros de una especie común; pero existen muchas «islas» de ADN diferente y exclusivo del patógeno. En conjunto, el patógeno carece de 528 de los genes de la cepa normal y en su lugar tiene unos sorprendentes 1.387 genes que no están presentes en aquella. En este intercambio de 528 por 1.387 reside la clave de la transformación de uno de los productos de naturaleza más inocua en uno mortal. El análisis de la cepa de *E. coli* vinculada al brote de Alemania de 2011 reveló la adquisición de varios genes resistentes a los antibióticos.

Otras bacterias perjudiciales muestran también pruebas de transferencia horizontal masiva. El *Vibrio cholerae*, agente del cólera, es una bacteria poco corriente ya que tiene dos cromosomas. El más grande (de una longitud de unos tres millones de pares de bases) constituye, al parecer, la dotación original del microbio y contiene la mayoría de los genes esenciales para el funcionamiento de la célula. El más pequeño (de una longitud de alrededor de un millón de pares de bases) es como un mosaico hecho de trozos y fragmentos de ADN importado de otras especies. Un ejemplo notable y sin precedentes de transferencia genética horizontal vio la luz recientemente en forma de un virus (un bacteriófago) llamado WO que suele ocultarse en bacterias que se encuentran habitualmente en las células de los insectos. Los investigadores que se ocupaban de la secuenciación del genoma del WO descubrieron con sorpresa que un tercio de su ADN no tenía origen viral, ni siquiera bacteriano, sino que derivaba de insectos y arañas. Impresiona que este bufet de genes incluya parte de un gen que codifica la latrotoxina, la toxina fundamental del veneno de las viudas negras. El ignorado virus WO se ha ganado un nuevo apodo: Frankenfago.

Los organismos complejos, sobre todo los grandes como los humanos, son, a propósito, guardianes inquebrantables de su propia bioquímica interna: en la mayoría de los casos, si no la ingerimos o inhalamos, una sustancia no puede afectarnos radicalmente. Y de este modo, los procesos bioquímicos de todos los vertebrados han tendido a mantenerse muy similares a lo largo del tiempo. Por otro lado, las bacterias están mucho más expuestas a los caprichos químicos del medio ambiente; una colonia se puede encontrar de repente flotando en un producto químico nocivo como, por ejemplo, un desinfectante del tipo de la lejía doméstica. No es de extrañar que estos organismos sumamente vulnerables hayan desarrollado una química asombrosamente variada. En realidad, la evolución bacteriana se ha visto impulsada por la innovación química, la invención de enzimas (o la adecuación de las antiguas) para realizar nuevas astucias químicas. Uno de los casos más fascinantes e instructivos de este patrón

evolutivo se da entre las bacterias de cuyos secretos no nos hemos empezado a enterar hasta hace poco: un grupo conocido como los «extremófilos» debido a la predilección de sus componentes por los ambientes más inhóspitos.

Se han encontrado bacterias en las aguas termales de Yellowstone (el *Pyrococcus furiosus* prospera en agua hirviendo y se muere de frío a temperaturas por debajo de 70°C) y en el agua muy caliente que brota de los orificios del fondo oceánico (donde la elevada presión de las profundidades impide que el agua hierva); se han encontrado viviendo en ambientes tan ácidos como el ácido sulfúrico concentrado y también en ambientes tremendamente alcalinos (la *Thermoplasma acidophilum* es un completo extremófilo que resiste, como su nombre indica, tanto las altas temperaturas como el bajo pH); se han descubierto algunas especies en rocas asociadas a depósitos petrolíferos que convierten el petróleo y otros materiales orgánicos en fuentes de energía celular, lo mismo que tantos coches diminutos y sofisticados: una de estas especies vive en rocas por debajo de los 1.600 metros de profundidad y muere en presencia de oxígeno; su nombre es muy oportuno: *Bacillus infernus*.

Tal vez los microbios más notables descubiertos últimamente son los que echan abajo lo que en otro tiempo se consideró el dogma clave de la ciencia biológica: que toda la energía destinada a los procesos vitales procede en último término del sol. Mientras que el *B. infernus* y las bacterias que consumen petróleo encontradas en rocas sedimentarias están relacionadas con el pasado orgánico —hace una eternidad el sol brillaba sobre las plantas y los animales cuyos restos hoy son fósiles—, los llamados litoautótrofos son capaces de extraer los nutrientes que necesitan de las rocas creadas de nuevo por los volcanes. Estas rocas —el granito es un ejemplo— no llevan trazas de material orgánico; no contienen vestigio alguno de la energía de los soleados días prehistóricos. Los litoautótrofos tienen que construir sus propias moléculas orgánicas utilizando estos materiales inorgánicos. Viven, literalmente, alimentándose de roca.

No ha habido un indicador más convincente de nuestra ignorancia del universo microbiano que el descubrimiento tardío del género bacteriano *Prochlorococcus*, cuyas células planctónicas realizan la fotosíntesis mientras flotan en mar abierto. No menos de doscientas mil de ellas pueden vivir en un mililitro de agua marina, con lo cual podemos afirmar que se trata de la especie más abundante del planeta y, desde luego, responsable en buena medida de la contribución del océano a la cadena alimentaria global. Y sin embargo, el *Prochlorococcus* nos era desconocido hasta 1988.

El extraordinario universo microbiano que nos rodea refleja el fabuloso poder de siglos de selección natural. Realmente, la historia de la vida sobre nuestro

planeta se puede narrar en gran parte como un cuento de bacterias. Para vergüenza general, los organismos más complejos, incluidos nosotros mismos, son unos recién llegados, prácticamente una ocurrencia tardía. La vida parece que tuvo su origen con la aparición de las bacterias hace tres mil quinientos millones de años. Los primeros eucariotas —células cuyos genes están encerrados en el interior de núcleos— surgieron unos ochocientos millones de años más tarde, pero después siguieron siendo unicelulares durante más o menos mil millones de años. Hace solo cosa de quinientos millones de años se produjeron los importantes acontecimientos que finalmente dieron lugar a la lombriz, la mosca de la fruta y la primera especie que puede tanto leer como escribir ADN, el *Homo sapiens*. El predominio de las bacterias se refleja en el árbol de la vida basado en el ADN que Carl Woese realizó por primera vez en la Universidad de Illinois: el árbol de la vida es un árbol bacteriano, con una ramita de crecimiento tardío formada por unos pocos seres multicelulares. Al principio, la oligarquía biológica se opuso tenazmente a las ideas de Woese, ahora comúnmente aceptadas. Sin embargo, algunas de las repercusiones del método basado en el ADN para llevar a cabo el árbol de la vida han sido difíciles de aceptar: han demostrado, por ejemplo, que los animales no están, como antes se suponía, estrechamente relacionados con las plantas; antes bien, los parientes más cercanos de los animales son los hongos. Los humanos y las setas derivan de la misma raíz evolutiva.

El Proyecto Genoma Humano ha demostrado que Darwin tenía más razón de lo que él mismo se hubiera atrevido a soñar. Las semejanzas moleculares derivan finalmente del modo en que todos los organismos están relacionados a través de un origen común. Una «invención» evolutiva que resulte provechosa (una mutación o serie de mutaciones favorecida por la selección natural) se transmite de una generación a la siguiente. A medida que el árbol de la vida se diversifica —estirpes que ya existen se dividen para producir otras nuevas (los reptiles persisten como tales, aunque también están vinculados con estirpes de aves y mamíferos)—, esta invención puede aparecer finalmente en una gran cantidad de especies descendientes. Por ejemplo, un 46 por ciento de las proteínas de la levadura tienen su homólogo también en humanos. La estirpe de la levadura (fúngica) y la que finalmente dio lugar a los humanos se separaron probablemente hace unos mil millones de años. Desde el momento en que cada una se ha desarrollado de manera independiente, libre de seguir su propia trayectoria evolutiva, ha habido, en efecto, mil millones de años de actividad evolutiva desde aquel antepasado común de la levadura y el hombre; no obstante, a lo largo de todo este tiempo, ese grupo de proteínas que existía en el antepasado común solo ha cambiado mínimamente. Una vez que la evolución

resuelve un problema concreto —por ejemplo, concebir una enzima que catalice una reacción bioquímica determinada— tiende a quedarse con esa solución. Hemos visto que este tipo de inercia evolutiva es responsable de la importancia del ARN en los procesos celulares: la vida —tal como propuso originalmente Carl Woese— comenzó en un «mundo ARN», y el legado permanece con nosotros hasta el día de hoy. Y la inercia se extiende a los detalles bioquímicos: el 43 por ciento de las proteínas del gusano, el 61 por ciento de las proteínas de la mosca de la fruta y el 75 por ciento de las proteínas del fugu tienen secuencias de marcado parecido con las proteínas humanas.

La comparación de genomas también ha revelado cómo evolucionan las proteínas. Las moléculas proteicas se pueden contemplar como colecciones de distintos dominios —tramos de cadenas de aminoácidos que tienen una función concreta o una estructura tridimensional determinada— y parece que la evolución actúa entremezclando los dominios y creando nuevas permutaciones. Un ejemplo extraordinario de esto nos lo ofrece una habitante de los estanques, la eucariota *Oxytricha trifallax*. Los elegantes estudios desarrollados por Laura Landweber, de la Universidad de Princeton, han revelado que durante el apareamiento su genoma se hace literalmente jirones y vuelve a reconstruirse. Las dos células *Oxytricha* se juntan e intercambian la mitad de sus genomas (unos dieciocho mil quinientos genes). Mientras la mitad de los genes permanecen en un llamado núcleo funcional, el resto son reasignados a un segundo núcleo que consiste en unos cien cromosomas. Cada una de las células descarta aproximadamente un 90 por ciento de su recién adquirido ADN, dejando unos dieciséis mil nanocromosomas, muchos de ellos con un solo gen. Este ejercicio generacional de reconstrucción genómica puede ser el medio por el que la *Oxytricha* ha sobrevivido sobre la faz de la tierra durante unos dos mil millones de años. O quizá sea parte de un legado evolutivo que han suplantado todas las criaturas salvo la *Oxytricha*.

Es de suponer que la mayor parte de las nuevas permutaciones de las proteínas híbridas sean tan inútiles como aleatorias, condenadas a ser eliminadas por la selección natural; pero en el caso raro de que una nueva permutación resulte beneficiosa, nace una nueva proteína. Cerca de un 90 por ciento de los dominios que se han identificado en las proteínas humanas están también presentes en las proteínas de la mosca de la fruta y del gusano. Por lo tanto, es probable que incluso una proteína exclusiva de los humanos no sea más que una versión reorganizada de una que se encuentra en la *Drosophila*.

No existe mejor demostración de esta similitud bioquímica fundamental entre los organismos que los llamados experimentos de «recuperación», cuyo propósito es eliminar una proteína determinada en una especie y luego utilizar la

proteína correspondiente de otra especie para «recuperar» la función que falta. Ya hemos visto esta estrategia llevada a la práctica en el caso de la insulina. Como la insulina humana y la vacuna son tan similares, a los diabéticos que no logran producir la suya propia se les puede dar la versión vacuna en sustitución.

En un ejemplo evocador de película de ciencia ficción de serie B, unos investigadores han logrado que a las moscas de la fruta les salgan ojos en las patas manipulando un gen determinado que especifica dónde debe ir el ojo. Ese gen induce entonces a los muchos genes que participan en la producción de un ojo completo a actuar en el lugar señalado. El gen correspondiente del ratón es tan similar al de la mosca de la fruta que realizará la misma función cuando — mediante la destreza del ingeniero genético— se le coloque en una mosca cuyo gen ha sido eliminado. Que tal cosa se pueda hacer es algo extraordinario. La evolución separó a las moscas de la fruta y los ratones hace al menos quinientos millones de años, de modo que —siguiendo la lógica aplicada anteriormente a los humanos y las levaduras que evolucionaron simultáneamente a lo largo de estirpes distintas— el gen se ha conservado en realidad durante mil millones de años de evolución. Esto resulta ser de lo más sorprendente si consideramos que los ojos de la mosca de la fruta y del ratón tienen estructuras y ópticas fundamentalmente distintas. Es de suponer que cada estirpe perfeccionó un ojo adecuado a sus propósitos respectivos, pero la maquinaria básica para determinar la ubicación de ese ojo, que no necesitaba mejora, se mantuvo igual.

El aspecto más humillante del Proyecto Genoma Humano hasta ahora ha sido la percepción de lo extraordinariamente poco que sabemos acerca de para qué sirve la inmensa mayoría de los genes humanos. La secuenciación del genoma nos ha provisto de una detallada lista de partes para ensamblar el organismo, pero no llega a revelar cómo construirlo ni cómo funciona. Utilizar adecuadamente la información conseguida con tanto esfuerzo nos exige idear métodos para estudiar la función de los genes en todos los genomas.

A raíz del PGH, han aparecido varias especialidades posgenómicas, todas ellas con nombres carentes de imaginación que incorporan el «-ómica» de su predecesora. Las dos más importantes son la proteómica y la transcriptómica, aunque podríamos añadir la glicómica, la lipidómica, la metabolómica y toda una plétora de disciplinas crecientemente frívolas. La proteómica es el estudio de las proteínas codificadas por genes. La transcriptómica se dedica a determinar dónde y cuándo se expresan los genes, es decir, qué genes son transcripcionalmente activos en una célula dada. Si al final el genoma se tiene que comprender en su realidad más dinámica, como el guion de la película de la

vida, entonces la proteómica, la transcriptómica y sus compañeras proporcionan las claves para vislumbrar la acción en vivo y en directo. Cuanto más aprendemos, más contemplamos «la película de la vida».

Hace tiempo que comprendimos que, en términos biológicos, una proteína es mucho más que la cadena de aminoácidos que la compone. Lo que realmente constituye la clave de su función, aquello que aspira a conocer la proteómica, es el modo en que la cadena se pliega para producir una configuración tridimensional característica. El análisis estructural se sigue realizando a través de la difracción de rayos X: la molécula se bombardea con rayos X que rebotan en sus átomos y se dispersan según un patrón a partir del cual se puede deducir la estructura tridimensional (véase la figura 20 del cuadernillo de imágenes). En 1962, mis antiguos compañeros del Laboratorio Cavendish de la Universidad de Cambridge, John Kendrew y Max Perutz, recibieron el Premio Nobel de Química por haber dilucidado la estructura de la mioglobina (que almacena el oxígeno en el músculo) y la hemoglobina (que transporta el oxígeno por la corriente sanguínea), respectivamente. El suyo fue un esfuerzo descomunal. La complejidad de las imágenes de difracción de rayos X que tenían que interpretar me hizo reconocer la relativa simplicidad del ADN.

El conocimiento de la estructura tridimensional de una proteína ayuda mucho al trabajo de los químicos dedicados a la investigación médica en su búsqueda de nuevos fármacos que actúen, como hacen muchos, inhibiendo el funcionamiento de la proteína. En el mundo más especializado y automatizado de la investigación farmacéutica, varias compañías se ofrecen ahora para determinar la estructura de proteínas como si fueran mercancías que salen de una línea de montaje. Y el trabajo es hoy infinitamente más fácil de lo que era en tiempos de Perutz y Kendrew: con unas fuentes de rayos X más potentes, un registro de datos automatizado y unos ordenadores más rápidos accionados por programas cada vez más inteligentes, el tiempo necesario para resolver una estructura puede verse reducido de muchos años a cuestión de semanas. Hacia finales de 2015, el Protein Data Bank contenía la estructura atómica de más de veintiséis mil proteínas humanas.

Sin embargo, a menudo la propia estructura tridimensional no indica la función de esa proteína. En cambio, sí se pueden obtener indicios importantes mediante el estudio de cómo interacciona la misteriosa proteína con otras conocidas. Para identificar tales interacciones de una forma sencilla se colocan una serie de muestras de proteínas conocidas en un portaobjetos y luego se impregnan con la proteína misteriosa, que previamente ha sido tratada para que emita fluorescencia bajo la luz ultravioleta. Caso de que nuestra proteína de prueba se «fije» en un sitio concreto de la rejilla proteica del portaobjetos es que

se ha unido a la proteína de ese sitio haciendo que ella también emita fluorescencia. Es de suponer, entonces, que estas dos proteínas interaccionan dentro de la célula.

Para conocer el guion de la vida, para «ver» la película de la vida, lo ideal sería descubrir todos los cambios exactos en la composición de las proteínas que ocurren a lo largo del desarrollo del individuo, desde la fecundación hasta la edad adulta. Aunque se descubrirá que muchas proteínas son activas durante todo el proceso, resultará que algunas son específicas de una etapa concreta del desarrollo, de modo que debemos contar con ver grupos de proteínas diferentes en cada fase del crecimiento. Por ejemplo, la hemoglobina fetal y la adulta son sutilmente distintas. Asimismo, cada variedad de tejido produce su propio perfil de proteínas.

El método más fiable para descubrir el conjunto de proteínas de determinada muestra de tejido sigue siendo el viejo método que utiliza geles bidimensionales para separar las moléculas proteicas según sus diferencias de carga eléctrica y peso molecular. Los varios miles de proteínas diferenciados de este modo pueden ser analizados posteriormente en un espectrómetro de masas, un instrumento capaz de determinar la secuencia de aminoácidos de cada una. Costó más de una década, después de que el Proyecto Genoma Humano fuera completado, dibujar un primer mapa del proteoma humano, pero en 2014 el objetivo fue culminado por dos consorcios. Rastreando treinta tejidos distintos, los investigadores pudieron catalogar el 84 por ciento de los productos proteínicos del cuerpo. En el proceso, se descubrieron cientos de proteínas nuevas, entre ellas el producto de ARN no codificante intergénico de cadena larga (*linc*, de *long intergenic noncoding*). Los investigadores señalan que si bien el dogma central ve el flujo de información del genoma al ARN (transcriptoma) a la proteína (proteoma), el catálogo proteómico desempeña un papel crucial en ayudarnos a comprender el genoma humano. El acceso público de estos conjuntos de datos es un recurso que instruirá a la investigación básica y farmacéutica en las próximas décadas.

En contraste con los costosos equipos y la automatización a escala industrial de complicados procedimientos, vinculados a la proteómica de alto rendimiento, los métodos de la transcriptómica son más baratos y fáciles de aplicar: el funcionamiento de todos los genes de un genoma se puede explorar midiendo las cantidades relativas de los productos de sus respectivos ARN mensajeros (ARNm). Si estamos interesados en los genes que se expresan en, digamos, una célula hepática humana, recogemos una muestra de los ARNm de tejido hepático. Esto representa una instantánea de la población de ARNm de la célula hepática: los genes muy activos, aquellos que más se transcriben y que producen muchas

moléculas de ARNm, serán los más abundantemente representados, mientras que los genes que rara vez se transcriben solo aportarán unas pocas copias a la muestra de ARNm.

La clave de la transcriptómica es un invento sorprendentemente sencillo conocido como microplaca de ADN. Imaginemos un portaobjetos con una rejilla de decenas o cientos de miles de pocillos en forma de punto. Usando una técnica de precisión con micropipetas, en cada pocillo se deposita la secuencia de ADN correspondiente a un solo gen, de modo que la rejilla contiene todos los genes del genoma humano. Conocer la localización del ADN de cada gen en el portaobjetos es decisivo. Affymetrix, una compañía de los alrededores de Stanford, ha logrado miniaturizar aún más estas placas tallándolas en una lámina de sílice del tamaño de un pequeño chip informático, produciendo un «chip de ADN». Mark Chee, uno de los científicos fundadores de Affymetrix, cofundó Illumina, que se convirtió en el mayor proveedor del mercado de las microplacas.

Utilizando las técnicas bioquímicas habituales, se pueden marcar los ARNm hepáticos con un marcador químico de modo que, al igual que las proteínas antes mencionadas, forzosamente emitirán fluorescencia bajo la luz ultravioleta. Luego viene el paso en el que el poder y la simplicidad de la técnica se manifiestan maravillosamente: se colocan las muestras de ARNm en la microplaca provista de un minúsculo tablero de ajedrez de pocillos llenos de genes. Los mismos enlaces que emparejan las bases y que mantienen unidos los dos filamentos de la doble hélice obligarán a cada molécula de ARNm a emparejarse con el gen del que derivó. La complementariedad es precisa e infalible: el ARNm del gen X se unirá solamente al punto exacto de la microplaca ocupado por el gen X. El siguiente paso consiste simplemente en observar qué puntos han recogido los ARNm fluorescentes. Puede que un punto de la microplaca no muestre fluorescencia, lo que supone que no había ARNm complementario en la muestra, y de este modo podemos deducir que no hay una transcripción activa de ese gen en la célula hepática. Por otra parte, unos cuantos puntos sí emiten fluorescencia, alguno con una intensidad especial; esto indica que muchas moléculas de ARNm se han unido a él. Conclusión: es un gen muy activo. De modo que con un único y sencillo análisis experimental hemos identificado cada uno de los genes activos en el hígado. Y semejantes panoramas moleculares han sido posibles gracias al éxito del Proyecto Genoma Humano y a la nueva actitud que ha introducido en biología: ya no tenemos que contentarnos con estudiar trozos y fragmentos; ahora podemos contemplar el cuadro completo en toda su gloria espectacular. Apenas es de extrañar que Pat Brown, de Stanford, uno de los principales científicos que practica el método, considere la

microplaca de ADN como «una nueva clase de microscopio»[3].

Otra técnica revolucionaria para el estudio de la plétora de interacciones proteína-proteína —o, como algunos insisten en llamarlo, el «interactoma»— es la técnica del doble híbrido en levadura. El método fue desarrollado en 1989 por Stan Fields, un genetista que se encontraba entonces en la Universidad Estatal de Nueva York en Stony Brook y que es especialista en el empleo de nuevas tecnologías para espolear los descubrimientos científicos. El sistema del doble híbrido mezcla y conjuga pares de proteínas, llamadas «presa» (*prey*) y «cebo» (*bait*), no en una matriz inerte sino en una célula de levadura viva. Si las proteínas en cuestión se unen, la unión activa un gen reportero que permite crecer a la levadura. Los investigadores han construido minuciosamente redes completas de interacciones proteína-proteína de una complejidad casi mareante. Pueden ver estas redes y rutas empleando un *software* con casi tanta facilidad como pueden recorrer la secuencia del genoma.

La transcriptómica nos ha llevado a un nuevo nivel en la búsqueda de genes que causan enfermedades: la tecnología de microplaca ha revelado la base química de dolencias determinadas, desvelando las diferencias entre tejido sano y tejido enfermo en función de la expresión génica. La lógica es simple. Llevamos a cabo un análisis en microplaca de la expresión génica tanto en tejido normal como canceroso y observamos la diferencia entre los dos: los genes que se expresan en uno y no en el otro. Si alguna vez podemos identificar qué genes funcionan mal —cuáles se expresan excesiva o escasamente en el tejido canceroso, por ejemplo— es posible que seamos capaces de establecer un blanco que pueda ser atacado con terapias moleculares precisas en contraposición a las radioterapias y quimioterapias excesivamente tóxicas que destruyen células sanas al mismo tiempo que las enfermas.

Y podemos aplicar idénticas tecnologías para distinguir entre diferentes formas de la misma enfermedad. La microscopía óptica normal ha ofrecido una ayuda limitada en esta tarea: los cánceres que tienen un aspecto semejante para el patólogo pueden ser en realidad decisivamente distintos a nivel molecular. Refiriéndose a la antigua tendencia a suponer que todos los cánceres de un tejido en particular tienen la misma raíz, Brown dijo: «Era como pensar que un dolor de estómago solo tiene una causa. Reconocer las diferencias permite que hagamos mejor nuestro trabajo a la hora de tratar estos cánceres»[4]. Por ejemplo, los estudios de microplaca que han mostrado una expresión excesiva de un receptor de la tyrosina kinasa llamado FLT3 en algunas formas de leucemia han ofrecido no solo diagnósticos más precisos, también han alentado el desarrollo de varios inhibidores de FLT3 que se están mostrando prometedores en las pruebas químicas.

En el Laboratorio de Cold Spring Harbor, Michael Wigler adaptó el método añadiendo ADN, más que ARN, de células cancerosas para crear un perfil de la diversidad genética presente en los tumores. Muchos cánceres están producidos por reordenamientos cromosómicos —tales como los que podrían tener lugar cuando segmentos de un cromosoma se duplican inadvertidamente, lo que supone un exceso del número de genes codificadores de las proteínas que estimulan el crecimiento (véase el capítulo 14)—. Otros cánceres aparecen debido a la pérdida de genes que codifican proteínas represoras del crecimiento celular. Aplicando la técnica de Wigler, los clínicos toman biopsias de tejidos cancerosos y sanos de la misma persona. El ADN del tejido canceroso se marca químicamente con un colorante rojo, mientras que el ADN del tejido normal se marca con verde. Las microplacas de ADN, que contienen todos los genes humanos conocidos, se exponen a una mezcla de las dos muestras. Al igual que hace el ARNm en un experimento de microplaca normal, las moléculas de ADN marcadas se unen a sus secuencias complementarias de la placa. Los genes amplificados de las células cancerosas están marcados por puntos rojos (porque hay muchas más moléculas marcadas con rojo que con verde unidas a ese sitio), mientras que los genes suprimidos de las células cancerosas se muestran como puntos verdes en la microplaca (porque ahí no se ha unido ninguna molécula marcada con rojo). Tales experimentos han aumentado en gran medida la lista de genes conocidos que contribuyen al cáncer de mama y a otras formas de cáncer.

Siempre que abordamos una enfermedad humana específica, nos damos cuenta de hasta qué punto avanzamos a tientas en la oscuridad. Podríamos llegar con mucha más rapidez al meollo del problema —conocer la naturaleza exacta de lo que está mal y cómo podríamos arreglarlo— con solo tener una idea más detallada de cómo se expresan nuestros genes cuando todo va bien. Con un conocimiento dinámico y completo de cuándo y dónde operan cada uno de nuestros más de veintiún mil genes durante el desarrollo normal desde el óvulo fecundado hasta la adultez, tendríamos una base de comparación por medio de la cual comprender cada dolencia: lo que necesitamos es el «transcriptoma» humano completo. Este es el próximo santo grial de la genética, y si bien los experimentos con las microplacas desempeñaron un importantísimo papel en el esbozo de la imagen de la actividad de los genes humanos, la técnica ha dejado paso a la ARN-seq, una adaptación de la secuenciación de alto rendimiento.

Los estudios en microplaca de la expresión génica durante el ciclo de la célula de levadura ya han revelado la asombrosa complejidad de la dinámica molecular relativa a la división celular. En ella están implicados más de ochocientos genes, cada uno de los cuales entra en acción en el momento preciso del ciclo celular. En esto también dependemos posiblemente de la reticencia de la evolución a

arreglar algo que no está estropeado: un proceso biológico que haya evolucionado con éxito, probablemente seguirá empleando los mismos actores moleculares básicos durante todo el tiempo que dure la vida en la Tierra. Hasta donde podemos decir, las mismas proteínas que gobiernan el desarrollo durante el ciclo de la célula de levadura realizan funciones semejantes en la célula humana.

En última instancia, el objetivo de estas ciencias «-ómicas» (genómica, proteómica, transcriptómica y las demás) es crear una imagen completa, en todo su detalle molecular, de cómo se ensamblan y funcionan los seres vivos. (Véase la figura 21 del cuadernillo de imágenes.) A medida que este enfoque holístico, conocido generalmente como biología de sistemas, va ganando más atención, podemos pensar hasta en modelar por ordenador el comportamiento de una célula virtual «en simulación».

Como hemos visto, hasta en los casos más sencillos la complejidad es desconcertante, y a pesar del progreso espectacular desde el PGH quedan aún muchos retos. En lo que se refiere a los organismos complejos, el de la mosca de la fruta es el fundamento molecular mejor conocido por ahora del desarrollo —ese viaje extraordinario del huevo al adulto, gobernado por alfabeto genético de solo cuatro letras—.

La mosca ha sido, desde luego, el centro de una investigación genética intensiva desde que T. H. Morgan la adoptara, y durante años de continua innovación la *Drosophila melanogaster* ha seguido siendo una mina de oro. A finales de la década de 1970, en el Laboratorio Europeo de Biología Molecular de Heidelberg, Alemania, Christiane «Janni» Nüsslein-Volhard y Eric Wieschaus emprendieron un proyecto con moscas de la fruta espectacularmente ambicioso. Utilizaron sustancias químicas para inducir mutaciones y luego buscaron desórdenes en las etapas embrionarias más tempranas de la descendencia de las moscas. La presa clásica del genetista eran las mutaciones que afectaban a las moscas de la fruta adultas, como la que Morgan descubrió que producía ojos blancos (y no rojos). Al centrar su atención en los embriones, Nüsslein-Volhard y Wieschaus no solo estaban condenándose a años de fatiga visual mientras miraban por los microscopios a la búsqueda de esos mutantes esquivos, también se estaban aventurando en un territorio inexplorado. El desenlace, sin embargo, fue espectacular. Su análisis reveló varios grupos de genes que explican el esquema fundamental del cuerpo de una larva de mosca que se está desarrollando.

El mensaje global de su trabajo es que la información genética está organizada

jerárquicamente. Nüsslein-Volhard y Wieschaus observaron que algunos de sus mutantes mostraban efectos muy amplios mientras que otros daban señales de unos más limitados; de esto infirieron correctamente que los genes de amplio efecto actuaban al principio del desarrollo —en la parte alta de la jerarquía—, mientras que los genes de efecto limitado actuaban más tarde. Lo que habían encontrado era una cascada de factores de transcripción: genes que activan otros genes que a su vez activan otros y así sucesivamente. En realidad, una activación jerárquica así de los genes es la clave en la construcción de cuerpos complejos. Un gen que produce el equivalente biológico de un ladrillo, abandonado a sus propios recursos, producirá un montón de ladrillos; sin embargo, con una coordinación adecuada puede producir una pared, y finalmente un edificio.

El desarrollo normal depende de que las células «sepan» en qué lugar del cuerpo se encuentran. Al fin y al cabo, una célula del extremo del ala de una mosca debe desarrollarse de forma muy diferente a como lo hace otra situada en una región que dará lugar a su cerebro. La primera información esencial de posición es la más simple: ¿cómo sabe el embrión de mosca que se está desarrollando qué extremo es cada cuál? ¿Dónde debe ir la cabeza? La proteína bicoide, producida por un gen de la madre, se distribuye en diversas concentraciones por el embrión. El efecto se llama «gradiente de concentración»: los niveles de proteína son más altos en el extremo de la cabeza y caen a medida que nos movemos hacia la parte posterior. De este modo, el gradiente de concentración de la bicoide da instrucciones a todas las células del embrión en cuanto a dónde están situadas en el eje cabeza-cola. El desarrollo de la mosca de la fruta es segmental, lo que significa que el cuerpo está organizado en compartimentos: todos ellos tienen mucho en común, pero cada uno posee algunas características que le son propias. En muchos aspectos, un segmento de cabeza está organizado exactamente igual que uno de tórax (la parte media del cuerpo del insecto), pero el primero tiene órganos específicos de la cabeza, como los ojos, y el segundo específicos del tórax, como las patas. Nüsslein-Volhard y Wieschaus hallaron grupos de genes que especifican las identidades de diferentes segmentos. Por ejemplo, los genes de la «regla de los pares» codifican factores de transcripción —activadores genéticos— que se expresan en segmentos alternos. Las mutaciones de estos genes producen un embrión con problemas de desarrollo en uno de cada dos segmentos.

En 1995, Nüsslein-Volhard y Wieschaus recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por su trabajo pionero. A diferencia de la mayoría de los premiados, ambos han seguido siendo científicos de laboratorio en activo: el retiro en un despacho adornado con diplomas no era para ellos. Para Wieschaus, la ciencia sigue siendo irresistible: «Como los embriones son hermosos y las

células hacen cosas extraordinarias, sigo yendo cada día al laboratorio con gran entusiasmo»[5]. Cuando era niño en Birmingham, Alabama, soñaba con ser artista. Sin embargo, siendo estudiante de segundo año en la Universidad de Notre Dame, como andaba corto de dinero aceptó uno de los trabajos más malolientes y rastreros de toda la ciencia: preparar la «comida de las moscas» (una repugnante mezcolanza gelatinosa compuesta en su mayor parte de melaza) para una población experimental de moscas de la fruta de un laboratorio de investigación. La mayoría de la gente que hace de chef para unos cuantos cientos de miles de insectos sucios y desagradecidos, es probable que desarrolle una aversión de por vida a los bichos. En el caso de Wieschauss el resultado fue el contrario: una entrega de por vida a la mosca de la fruta y los misterios de su desarrollo.

Nacida en una familia alemana de artistas, Nüsslein-Volhard era de esos estudiantes que sobresalen en todo lo que les interesa, pero que no se esfuerzan en absoluto en lo demás. Su arduo trabajo al dilucidar la genética del desarrollo de la mosca de la fruta hubiera sido un logro suficiente para justificar dos carreras, pero a raíz de su Nobel ha redirigido del todo su formidable atención al desarrollo de otra especie: el pez cebra —nuevo trabajo que promete revelar muchos de los secretos del desarrollo de los vertebrados—. En el año 2001, en el acto conmemorativo del centenario del Premio Nobel, se me ocurrió que ella era la única mujer científica presente entre la multitud de hombres canosos. En realidad, fue solo la décima mujer en ser galardonada con un Nobel de ciencia. (Desde entonces, otras siete mujeres más han recibido la citación de Estocolmo.)

Al centenario del Nobel —una inolvidable reunión de laureados pasados y presentes— asistió también el difunto Ed Lewis, de Caltech, que compartió el premio con Nüsslein-Volhard y Wieschaus. Lewis también se había ocupado durante mucho tiempo del control genético del desarrollo de la mosca de la fruta, pero su interés se centraba especialmente en las «mutaciones homeóticas». Estas producen un resultado de lo más extraño: un segmento en desarrollo adquiere por error la identidad de un segmento vecino. Su larga y concienzuda dedicación a los genes Hox, en los que ocurren estas mutaciones, es un ejemplo de los valores en desaparición en una era en la que son las modas las que fijan la agenda de la ciencia.

Las mutaciones homeóticas —que, como sabemos ahora, alteran los genes que codifican los factores de transcripción (los activadores genéticos)— pueden tener efectos drásticos. La mutación «antenapedia» tiene como consecuencia que a la mosca le salgan patas en el sitio de las antenas: un par de patas completamente formadas que sobresalen de la frente. La mutación «bitórax» es casi tan extraña. Normalmente, uno de los segmentos que constituyen el tórax

produce el par de alas de la mosca, mientras que el siguiente segmento torácico en dirección posterior genera un par de pequeñas estructuras estabilizadoras llamadas «balancines». En una mosca bitórax, el segmento del balancín produce alas por error, de modo que una mosca que debería tener dos alas en realidad tiene cuatro, el segundo par tan perfectamente formado como el primero.



Caras de la mosca de la fruta. A la izquierda, un individuo normal, con un par de antenas plumosas que sobresalen de la frente. A la derecha, un mutante antenapedia, en el cual las antenas se han sustituido por patas totalmente formadas.

Cuando funcionan adecuadamente, los genes que regulan la identidad del segmento se aseguran de que cada sección corporal adquiera órganos apropiados a su posición: un segmento de cabeza adquiere antenas y un segmento torácico adquiere alas y patas. Sin embargo, en caso de mutaciones homeóticas hay una confusión en la identidad del segmento. De este modo, en el caso de la antenopedia, un segmento de cabeza cree que es torácico y consecuentemente produce una pata y no una antena. Obsérvese, no obstante, que aunque la pata está mal colocada, sigue siendo una pata perfecta. Consecuencia: el gen de posición antenapedia activa un grupo entero de genes, normalmente los que producen una antena o, de forma aberrante, los que producen una pata: pero la coordinación dentro del grupo no se ve impedida aunque estos genes se activen en el lugar equivocado y en el momento indebido. De nuevo vemos aquí cómo los genes situados en lo más alto de la jerarquía del desarrollo controlan el destino de gran número de genes de rango mucho menor. Como sabe cualquier bibliotecario, la organización jerárquica es una forma eficaz de almacenar y recuperar información. Con semejante disposición en cadena, algunos genes, sorprendentemente pocos, pueden llevarnos muy lejos.

Más atrás, en este mismo capítulo, hemos señalado el notable conservadurismo evolutivo que muestran los genes de las moscas y los ratones. No debería sorprendernos que los enormemente conservadores genes Hox regulen también la formación corporal en los seres humanos. Poseemos treinta y nueve genes Hox, divididos entre cuatro grupos de genes en distintos cromosomas. Si se producen mutaciones en al menos diez de esos genes, el resultado es la aparición de defectos en las extremidades y otras enfermedades del desarrollo, desde la polidactilia (la duplicación de un dedo de la mano o del pie) hasta anomalías en el bulbo raquídeo o los genitales. En 1998, Michael Cunningham, un pediatra de Seattle, describió a una niña que padecía un extraño síndrome llamado síndrome de las orejas en punto de interrogación, que se destaca no solo por la aludida apariencia inusual de las orejas, sino porque su mandíbula inferior tenía los rasgos morfológicos de una mandíbula superior. Quince años después, los investigadores describieron mutaciones en un par de genes responsables de esta disfunción, ambos actúan a contracorriente a partir de un gen Hox.

Ahora que estamos en la nueva era de la comprensión de la biología anunciada por la proeza, en otro tiempo inimaginable, del Proyecto Genoma Humano, puede parecer curioso que, siguiendo la linde de una de las nuevas fronteras, la de la genética del desarrollo, nos encontremos de vuelta en el reino de la mosca de la fruta. Pero no tenemos ningún lugar adonde ir excepto regresar al futuro, porque incluso con el genoma humano completo en nuestro poder, el programa y las claves conforme a las cuales se llevan a cabo sus instrucciones siguen siendo un misterio. Al final conoceremos el guion de la vida humana tan bien como conocemos el de la mosca. Se elaborará una extensa descripción de los patrones de expresión de los genes humanos (el transcriptoma), y se desarrollará un inventario completo de las acciones de todas nuestras proteínas (el proteoma). De esta manera, tendremos una representación completa y espectacularmente compleja de cómo está ensamblado cada uno de nosotros y cómo cada una de las numerosas moléculas de las que estamos hechos figura en nuestro funcionamiento.

Pero los científicos no van a detenerse simplemente en esa descripción, están ya componiendo rescrituras y remezclas. Hay un consorcio internacional liderado por Jef Boek, de la Universidad de Nueva York, que está efectuando progresos en la construcción de un genoma sintético de la levadura, la antesala del reto de escribir una secuencia del genoma humano desde cero. No contentos con la rama de la genómica sintética de Venter y las nuevas potentes herramientas de edición de genes como CRISPR (véase el capítulo 12), los investigadores están expandiendo hasta el propio alfabeto genético. Los científicos del Scripps Research Institute de San Diego, liderados por Floyd Romesberg, han logrado introducir un par de bases sintéticas, llamadas imaginativamente X e Y, en el genoma de la bacteria *E. coli*, expandiendo de golpe el alfabeto genético en un 50 por ciento. Veinte años después de que empezara a bocetar nucleótidos artificiales en su cuaderno de laboratorio, Steven Benner y sus colegas obtuvieron un logro similar. Benner llama a sus intrusos del ADN P y Z, para abreviar. «No es tanto que crea que la vida necesita más información genética, pero sí creo que hay cosas que podríamos aprender, y fármacos que podríamos desarrollar, si consiguiéramos que las células hicieran más cosas», declaró Romesberg. Naturalmente, ha montado una empresa para construir ADN artificial y llevar a la evolución a un nuevo territorio ignoto.

En agosto de 1856, unos obreros alemanes que trabajaban en una cantera del Valle de Neander, cerca de Düsseldorf, se encontraron con parte de un esqueleto al dinamitar la entrada de una cueva caliza. En un primer momento se creyó que los restos correspondían a una extinta especie de osos cuyos huesos aparecían con frecuencia en esas cuevas, pero un maestro local se dio cuenta de que la criatura en cuestión pertenecía a una especie mucho más cercana a la nuestra. Dar con la identidad exacta del dueño de los huesos resultó ser una cuestión controvertida. Lo que más quebraderos de cabeza produjo fue que aquel cráneo tenía una frente muy ancha. Se llegó a decir que los huesos podrían ser de un soldado de la caballería cosaca que, durante las guerras napoleónicas, se habría arrastrado hasta la cueva para morir allí. La grotesca teoría afirmaba que un dolor crónico, provocado por una enfermedad previa, había dejado huella en la frente del pobre individuo deformando los huesos de su cráneo hasta producir un surco característico. En 1863, en medio del debate sobre los orígenes de la humanidad provocado por *El origen de las especies*, publicado por Darwin cuatro años antes, se puso nombre al dueño original de los huesos: *Homo neandertalensis*. Los huesos pertenecían a una especie distinta, aunque similar, al *Homo sapiens*.

Si bien los huesos alemanes fueron los primeros en recibir oficialmente la denominación de Neandertal, otros descubiertos previamente en Bélgica y Gibraltar fueron reconocidos entonces como pertenecientes a miembros de la misma especie. Más de un siglo después se han desenterrado muchos especímenes de *Homo neandertalensis* y hoy en día creemos que los neandertales estuvieron asentados en toda Europa, Oriente Próximo y algunas zonas del norte de África hasta hace unos treinta mil años. El paleontólogo francés Marcellin Boule es en gran medida el responsable de ese aspecto de individuos toscos y robustos que todos asociamos con los neandertales. Lo que ocurrió es que Boule hizo su reconstrucción basándose en material procedente de un único individuo hallado en un yacimiento francés de La Chapelle-aux-Saints, que resultó ser un anciano artrítico. De hecho, el cerebro neandertal era

ligeramente más grande que el nuestro (además tenía una forma distinta porque su cráneo era más plano), y las evidencias procedentes de los enterramientos sugieren que los neandertales tenían una cultura suficientemente compleja para realizar rituales funerarios; quizá hasta creyeran en la vida después de la muerte.

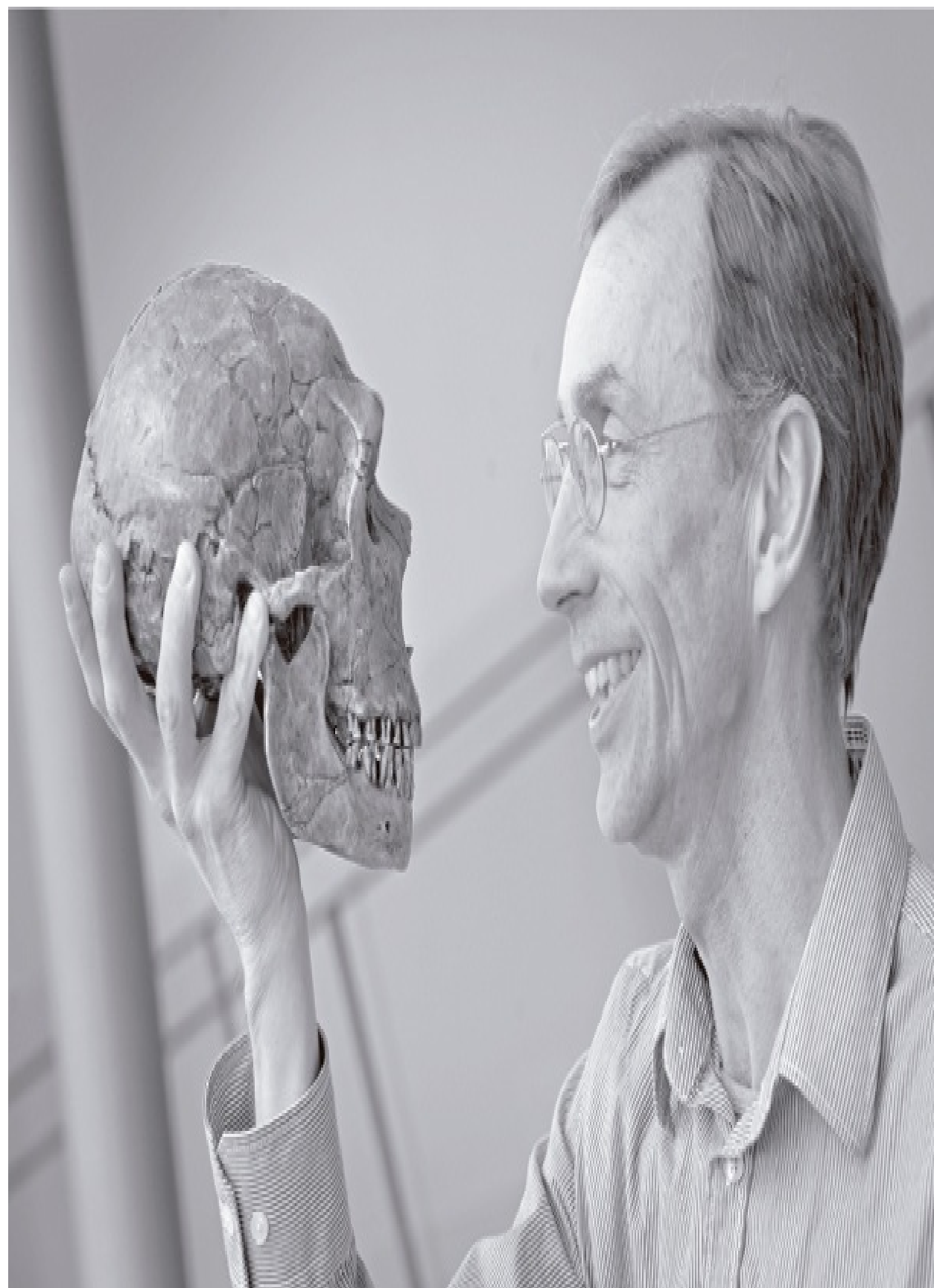
No obstante, el debate más importante desencadenado por el descubrimiento de los neandertales no se centró en su grado de inteligencia, sino en cuál pudiera ser su relación con nosotros. ¿Somos sus descendientes? La paleontología sugiere que los humanos modernos llegaron a Europa aproximadamente por la misma época en que desaparecieron los neandertales. ¿Se mezclaron los dos grupos o los neandertales fueron eliminados sin más? Como todo eso ocurrió en la antigüedad y las evidencias que han sobrevivido son solo fragmentarias —poco más que algún que otro hueso— los debates de este tipo pueden prolongarse, manteniendo a los paleontólogos y a los antropólogos entretenidos indefinidamente. ¿Está tal vez un hueso en particular a mitad de camino entre los anchos huesos típicos de los neandertales y los más ligeros de los humanos actuales? Ese ejemplar pudo haber pertenecido a un individuo híbrido resultante del cruce entre ambos grupos —el eslabón perdido—. Pero del mismo modo podía proceder de un neandertal con huesos ligeros atípicos o, por la misma regla de tres, de un hombre moderno con huesos anchos poco frecuentes.

Para sorpresa general, el debate se ha resuelto gracias al ADN: a una muestra de ADN de treinta mil años de antigüedad, extraída precisamente de algunos de aquellos huesos con los que había comenzado esta historia en 1856. Como el ADN ha evolucionado para guardar la información de una forma segura y poder así transmitirla de una generación a otra, no es extraño que presente una estabilidad química extraordinaria. No se degrada espontáneamente ni reacciona enseguida con otras moléculas, pero tampoco es insensible al daño químico. En el momento de la muerte, tanto el material genético como el resto de los constituyentes del cuerpo se vuelven susceptibles a una serie de posibles degradantes: los reactivos químicos y las enzimas que descomponen el entramado molecular. Esas reacciones químicas requieren la presencia de agua, de tal manera que el ADN puede conservarse bien si la deshidratación de un cadáver se produce con suficiente rapidez. Pero incluso en condiciones ideales de conservación, la molécula podría conservarse quizá hasta un máximo de unos cincuenta mil años. Obtener una secuencia de ADN legible procedente de los restos de un neandertal de treinta mil años conservados de forma imperfecta, era, como poco, una tarea difícil.

Fue Svante Pääbo, un sueco alto y lacónico que estaba entonces en la Universidad de Munich, quien se propuso resolver el problema. Si alguien podía hacerlo, ese era él. Pääbo es hijo de dos científicos de renombre, fruto de una

relación extramatrimonial que mantuvieron Sune Bergström, bioquímico y premio Nobel, y Karin Pääbo, una química estonia. El interés de Svante por el ADN de los antepasados se remonta a su adolescencia, en la que su madre le llevó varias veces de viaje a Egipto. En 1981, Pääbo dio los primeros pasos de su carrera de investigación en el ADN antiguo al incinerar muestras de hígado para demostrar que después podía extraer y analizar el material genético. Pocos años después, extrajo algunas secuencias de momias egipcias, y mantuvo este *hobby* oculto a su tutor de tesis doctoral hasta que logró sacar de allí muestras de ADN. De ahí, Pääbo pasó a estudiar mamuts congelados y el «Hombre de hielo» de cinco mil años de antigüedad, que se descongeló en un glaciar alpino en 1991. A pesar de este currículum tan impresionante, la idea de perforar una reliquia neandertal tan preciada para encontrar ADN intacto, si es que había algo que encontrar dentro, no era muy atractiva. Como recuerda su colega, el arqueólogo Ralf Schmitz, «era como pedir permiso para cortar la Mona Lisa»[\[1\]](#).

Matthias Krings, becario de Pääbo, se puso a trabajar en el proyecto. Al principio se mostró pesimista, pero el resultado favorable de los primeros análisis realizados para confirmar el estado de conservación de los huesos le animó a seguir adelante. No centró su búsqueda de ADN viable en el núcleo celular, como hubiera sido lo propio, sino en unos orgánulos denominados mitocondrias, que están fuera del núcleo, dispersos por toda la célula, y que producen la energía celular. Cada mitocondria contiene un pequeño bucle de ADN con una longitud de dieciséis mil seiscientos pares de bases. Y puesto que en cada célula hay solo dos copias del genoma verdadero (en el núcleo), pero de quinientas a mil mitocondrias, Krings sabía que tenía más posibilidades de conseguir secuencias mitocondriales intactas que secuencias nucleares intactas en aquellos deteriorados huesos neandertales. Como además el ADN mitocondrial (ADNmt) ha sido durante mucho tiempo el elemento principal sobre el que se han realizado los estudios de la evolución humana, Krings podría disponer de muchas secuencias de humanos actuales con las que hacer comparaciones.



Svante Pääbo (Instituto Max Planck) con la calavera de uno de sus primos neandertales.
Cortesía de Svante Pääbo.

Lo que más les preocupaba a Krings y a Pääbo era la contaminación. Anteriormente, algunos supuestos éxitos en la secuenciación de ADN antiguo habían demostrado ser erróneos al advertirse que las secuencias correspondían a ADN moderno que había contaminado la muestra. Todos nosotros perdemos diariamente un gran número de células muertas de la piel y salpicamos el medio ambiente con nuestro ADN sin saber hasta dónde puede llegar. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con la que Krings se proponía amplificar el ADNmt que esperaba hallar, es tan sensible que puede actuar sobre una única molécula y amplificar cualquier ADN que se encuentre, sin tener en cuenta si es antiguo o si está vivo y coleando. ¿Qué pasaría si el ADN neandertal estuviese demasiado degradado para que la PCR funcionase y que, aun así, la reacción se llevase a cabo aunque amplificando una secuencia de ADN procedente de una partícula contaminante invisible, eliminada por el propio Krings? Pues, sencillamente, que hubiera tenido que explicar cómo es que él y el hombre de Neandertal compartían la misma secuencia de ADNmt —un resultado que seguro que no le hubiera gustado al jefe del joven y mucho menos a sus padres—. Para asegurarse frente a esa posibilidad, Krings y Pääbo decidieron que en otro laboratorio, en el de Mark Stoneking de la Universidad de Pensilvania, se llevase a cabo el mismo estudio. La contaminación también podría ocurrir allí, pero seguramente no con el ADN de Krings, que estaba en otro continente. Y si los dos laboratorios obtenían el mismo resultado con la misma muestra, sería razonable pensar que lo obtenido era una secuencia genuina del hombre de neandertal.

«No puedo describir lo emocionante que fue» —dice Krings del momento en que vislumbró por primera vez los resultados de la secuenciación—. «Un escalofrío me recorrió la espalda»[\[2\]](#). Aunque, como se temía, algunas secuencias evidenciaron la contaminación, en otras vio algo maravilloso: un conjunto de similitudes intrigantes, y también de diferencias, con una secuencia humana moderna. Uniendo todas las piezas pudo reconstruir una secuencia de ADN mitocondrial neandertal de 379 pares de bases. Pero todavía no tenía los resultados del laboratorio de Pensilvania. Al final, ambas secuencias demostraron ser iguales: los mismos 379 pares de bases. «Fue entonces cuando abrimos el champán»[\[3\]](#), recuerda Krings.

La secuencia neandertal tiene más en común con las secuencias de ADNmt del hombre actual que con las del chimpancé, lo que revela que los neandertales formaron parte incuestionable del linaje humano. Pero cuando Krings comparó

su muestra con las 986 secuencias disponibles de ADNmt del hombre moderno también se encontró con diferencias asombrosas. Incluso la más parecida de esas 986 secuencias difiere de la del neandertal en al menos veinte pares de bases (o en un 5 por ciento). Posteriormente, se secuenció ADNmt de otros dos neandertales, uno encontrado en el suroeste de Rusia y el otro en Croacia. Como era de esperar, las secuencias no son idénticas a la original —era lógico encontrar variaciones entre los individuos del neandertal como lo es encontrarlas entre los hombres modernos—, pero sí son similares. El conjunto de las evidencias genéticas llevó a Pääbo y a la mayoría de los expertos a la conclusión de que, aunque los neandertales tenían su lugar en el árbol genealógico de los humanos y sus parientes, la rama neandertal estaba bastante alejada de la del hombre moderno. Los resultados de ADNmt sugerían que, aunque las dos especies se encontraron en Europa hace unos cuarenta mil años, los humanos modernos eliminaron a los neandertales en vez de mezclarse con ellos. Se trataba de una conclusión osada, basada en una valiosa pero ínfima astilla de información de ADN. Pero Pääbo estaba decidido a continuar el trabajo y construir la secuencia completa del genoma de nuestros parientes neandertales.

Durante la década siguiente, Pääbo, ahora en el Instituto Max Planck de Antropología Evolutiva de Leipzig, desarrolló técnicas nuevas para analizar el ADN neandertal. Construyó unas instalaciones con salas estériles que serían la envidia de cualquier fábrica de microprocesadores y adoptó tecnologías de secuenciación de última tecnología. Tras una intensa búsqueda, Pääbo seleccionó un fragmento de hueso neandertal que había aparecido en la cueva croata de Vindija en 1980 y que tenía unos cuarenta mil años de antigüedad, según los datos arrojados por los métodos de datación por carbono. (Este «hueso mágico», como lo llama Pääbo, tenía unos cinco centímetros de longitud, estaba magníficamente conservado, y había sido completamente ignorado y estaba acumulando polvo en un museo de Croacia.) Después de publicar un análisis preliminar de un millón de bases de una secuencia de ADN escrupulosamente recogida en 2006, Pääbo siguió insistiendo. En 2010, su grupo publicó su análisis de dos mil millones de bases de la secuencia —en torno a un 55 por ciento del genoma del neandertal— en *Science*.

Aunque en términos contemporáneos supone una imagen muy somera del genoma, los resultados incorporaban un titular asombroso. Pääbo comparó el boceto de la secuencia neandertal con genomas recién secuenciados de cinco individuos de diferentes partes del mundo. Al mirar el genoma de tres individuos de Europa y Asia, encontró fragmentos delatores de la secuencia neandertal que estaban ausentes en los genomas de los dos individuos que representaban grupos de África occidental (yoruba) y meridional (san): los neandertales no vivieron

nunca en África. El resultado sugiere claramente que los humanos y los neandertales sí se mezclaron durante el periodo en el que convivieron, presumiblemente en Oriente Próximo, hace entre cuarenta mil y setenta y cinco mil años.

Ambos resultados —uno del ADNmt y el otro del ADN genómico— habían llevado a dos conclusiones muy distintas: cero mezcla (ADNmt) frente a mezcla significativa (ADN). Sin duda, solo una de las dos puede ser correcta. En todo caso, las peculiaridades del proceso de herencia del ADNmt podrían explicar este aparente conflicto. Hay varios escenarios posibles, pero quizá el más sencillo es el que responde a la asimetría sexual existente en la herencia de ADNmt. Mientras que mi ADN genómico deriva de mis padres conjuntamente —tengo un genoma de mi padre y otro de mi madre— mi ADNmt deriva únicamente de mi madre. Al fertilizar el óvulo, el espermatozoide aporta solo ADN genómico. Las mitocondrias (y el ADNmt que hay en ellas) se encuentran en el citoplasma del óvulo, lo que significa que el ADNmt se hereda por vía materna. ¿Y si la hibridación entre nuestros ancestros y los neandertales hubieran implicado exclusivamente a neandertales masculinos? En ese caso, nuestros ancestros habrían recibido ADN genómico neandertal del espermatozoide neandertal, pero no ADNmt. El resultado: ADN genómico de ambas especies, pero ADNmt solo de una, *H. sapiens*.

Desde Oriente Próximo, la carga genética del neandertal se fue extendiendo a medida que los humanos modernos emigraron hacia el este, a Asia, y hacia el norte y el oeste, por Europa. Los europeos y asiáticos contemporáneos contienen un 2,5 por ciento de ADN neandertal en sus genomas (hecho que la empresa de genética de consumo 23andMe celebra en una popular línea de camisetas). Por supuesto, Pääbo no dedicó dos décadas de su vida simplemente a elaborar un lema simpático para el *merchandising* de una empresa emergente. La verdadera significación del proyecto del genoma neandertal tardará décadas en desvelarse. Para Pääbo, el sueño consiste en esclarecer los cambios genéticos específicos que hicieron especiales a los humanos modernos, que nos permitieron o nos llevaron a colonizar «cada trocito de tierra del planeta», algo que nuestros arcaicos ancestros humanos no habían hecho. «Llevaban por aquí dos millones de años, pero nunca cruzaron el agua si no veían tierra al otro lado», dice Pääbo. Los humanos modernos existen desde hace tan solo unos cien mil años, y aun así nos hemos aventurado a ir a la luna y hemos reunido el ingenio suficiente para armar gran parte del rompecabezas genético que es el árbol de la vida. Comprender las consecuencias funcionales de las mutaciones que distinguen a humanos y neandertales requerirá de toda nuestra inteligencia. Pero primero tenemos que identificar esas diferencias clave. Vistos desde una distancia de diez metros, el genoma humano y el neandertal son notablemente similares: son

iguales en un 99,8 por ciento a nivel de la secuencia. Algunas de las diferencias están ubicadas en regiones que codifican proteínas que, en principio, podrían tener importantes consecuencias fisiológicas y funcionales. Un subconjunto de estas podría incluso explicar algunas de las diferencias conductuales, morfológicas y cognitivas fundamentales entre las dos especies. Por ejemplo, Pääbo y el inmunólogo de Stanford, Peter Parham, han sugerido que una mutación clave en los genes que afectan al sistema inmune, transmitida de los neandertales a los humanos, puede haber proporcionado resistencia a determinadas enfermedades infecciosas. Dos nuevas mutaciones en el gen del receptor de melanocortina 1 sugieren que los neandertales pueden haber tenido el pelo rojo y la piel pálida.

Otro gen interesante es el *FOXP2*, que codifica una proteína reguladora que está implicada en el desarrollo evolutivo del habla y el lenguaje, por lo que las familias con mutaciones en este gen muestran significativas deficiencias lingüísticas y del habla. Curiosamente, los neandertales y los humanos comparten mutaciones en este gen que están ausentes en nuestros primos evolutivos más lejanos, los chimpancés. Un análisis más detallado revela otros cambios en una de las regiones reguladoras del gen que podría ser responsable de las diferencias del habla entre humanos y neandertales.

Pero ¿podrían explicarse las diferencias cruciales entre humanos y neandertales por unas variaciones estructurales en aproximadamente unos pocos cientos de genes? ¿Es posible que la respuesta esté no tanto en la secuencia de los propios genes como en su actividad? La regulación génica se ve enormemente afectada por las llamadas modificaciones epigenéticas esparcidas a lo largo de nuestro ADN. A través del proceso conocido como metilación (la adición de grupos metilo), se altera la conformación del ADN y, por lo tanto, su accesibilidad a las proteínas que activan y desactivan los genes. Aplicando unos ingeniosos trucos computacionales al antiguo ADN de neandertal (basados en el vínculo entre el impacto de la metilación en el patrón de degradación del ADN en ADN antiguo), los científicos de la Universidad Hebrea de Jerusalén dedujeron la ubicación de los sitios de metilación en ADN de neandertal, lo que, a su vez, les permitió predecir la actividad relativa de los genes. Parece que hay miles de genes humanos activos que fueron inhibidos en los neandertales, y cientos de genes neandertales que se consideran funcionales y ahora permanecen en silencio en los humanos. La identidad de algunos de estos genes, como el grupo de genes *HOXD*, narra una historia que podría explicar las diferencias en el crecimiento de las extremidades. Pero probar tal teoría no será sencillo.

Como si el hecho de que humanos y neandertales estuvieran más íntimamente relacionados de lo que se pensaba no fuera suficiente, Pääbo y sus colegas nos

dieron otra gran sorpresa en forma de una secuencia de ADN genómico procedente del dedo de un niño fosilizado que fue descubierto en 2008 en la cueva de Denisova, en el macizo de Altái al sur de Siberia. La fuente resultó no ser ni neandertal ni humana, sino un grupo enteramente nuevo —el primero de esos descubrimientos, basado completamente en información de ADN—, que provocó otra reescritura de los libros de la historia humana. El análisis de los genomas revela que los denisovanos estaban más cerca de los neandertales que de los humanos modernos, pero, independientemente de ello, volvemos a ver pruebas de hibridación entre los humanos antiguos y estos parientes: hay trazas significativas de ADN denisovano —hasta un 5 por ciento— en los genomas de los melanesios contemporáneos (papúes) y de los aborígenes australianos. Y parece que las huellas de ADN denisovano habitan en todos nuestros sistemas inmunes. Aún más notable, en ocasiones, fragmentos particularmente útiles de ADN denisovano han sido cooptados por genomas humanos modernos para facilitar la adaptación a determinados entornos. Los tibetanos pueden gestionar los bajos niveles de oxígeno de su hogar a gran altitud porque tienen un fragmento de ADN, derivado del denisovano, que aparentemente evolucionó en los denisovanos con ese propósito exclusivamente.

Aproximadamente un 2,3% de tu ADN es de neandertal

Kevin Davies (tú)



5º percentil

Europeo promedio



HUMANOS MODERNOS

Frente más amplia
Hombros más estrechos
Ligeramente más alto



NEANDERTALES

Arco superciliar pronunciado
Cráneo alargado, achatado y mayor
Nariz prominente con cámaras
nasales desarrolladas como
protección contra el aire frío



Según una popular empresa de genética de consumo, uno de mis coautores tiene en su genoma un porcentaje ligeramente menor de ADN neandertal de lo que suele encontrarse entre las personas de ascendencia europea.

Cortesía de Kevin Davies.

La conclusión de que casi todos tenemos componentes de ADN neandertal en nuestro genoma, aunque quizá suponga un golpe para nuestro ego colectivo, no

parece tan sorprendente si se piensa bien. De hecho, la lección general que aportan los estudios moleculares de la evolución humana es lo sorprendentemente cerca que estamos genéticamente del resto del mundo natural. De hecho, los datos moleculares a menudo han desafiado (y derrocado) suposiciones largamente sostenidas acerca de los orígenes del ser humano.

El gran químico Linus Pauling fue el padre del moderno enfoque molecular de la evolución. En los primeros años de la década de 1960, Emile Zuckerkandl y él compararon las secuencias de aminoácidos correspondientes a proteínas de distintas especies. Se daban por entonces los primeros pasos en la secuenciación de proteínas y sus datos se veían inevitablemente limitados. A pesar de todo, la pareja pudo observar un patrón llamativo: cuanto más próximas están dos especies en términos evolutivos, más similares son las secuencias de sus proteínas correspondientes. Por ejemplo, comparando una de las cadenas proteicas de las moléculas de hemoglobina, Pauling y Zuckerkandl constataron que del total de sus ciento cuarenta y un aminoácidos, entre la versión humana y la del chimpancé solo había un aminoácido de diferencia, pero que entre la de los humanos y la de los caballos la diferencia era de dieciocho aminoácidos. Los datos de la secuencia molecular reflejan el hecho de que los caballos han evolucionado por caminos más alejados de los humanos que los chimpancés. En la actualidad, sacar a la luz la historia de la evolución escondida en las moléculas biológicas es una práctica habitual, pero en aquel momento la idea resultaba novedosa y controvertida.

El enfoque molecular para el estudio de la evolución depende de la correlación entre dos variables: la cantidad de tiempo durante el que dos especies (o poblaciones) hayan estado separadas y la magnitud de la divergencia molecular que exista entre ambas. La lógica de este «reloj molecular» es simple. Para ilustrarla, vamos a imaginar que unimos a dos pares de gemelos, uno de mujeres genéticamente idénticas y otro de hombres idénticos. Se casan entre sí y cada una de las parejas se va a vivir sola a una isla deshabitada. Desde una perspectiva genética, las poblaciones de las que se parte en cada una de las islas son indistinguibles. En unos cuantos millones de años, sin embargo, habrán ocurrido mutaciones en la población de una de las islas que no habrán sucedido en la otra. Y al contrario. Como las mutaciones se desarrollan lentamente y el genoma de cada individuo al ser grande ofrece muchos posibles lugares donde se pueden producir las mutaciones, no sería concebible que ambas poblaciones hubieran adquirido las mismas mutaciones. De tal modo que si secuenciásemos el ADN de los descendientes de cada una de las parejas, nos encontraríamos que

se habrían acumulado muchas diferencias entre los genomas que una vez fueron idénticos. Decimos que las poblaciones han «divergido» genéticamente. Cuanto más tiempo hayan estado separadas entre sí más divergentes serán.

Pero, por así decirlo, ¿cómo medimos el tiempo mediante este reloj molecular? O dicho de otra manera, ¿cómo podemos medir la divergencia genética entre, digamos, nosotros y el resto del mundo natural? En los últimos años de la década de 1960, mucho antes de desarrollarse la secuenciación del ADN, Allan Wilson, un neozelandés de la Universidad de Berkeley, California, junto con su colega Vince Sarich, comenzó a aplicar la lógica Pauling-Zuckerkandl a los humanos y a sus parientes más cercanos. Wilson y Sarich encontraron un atajo ingenioso para secuenciar proteínas en una época en que hacerlo era todavía un trabajo ímprobo, engorroso y desalentador.

La intensidad de la reacción de inmunidad frente a una proteína extraña refleja cuánto de extraña resulta ser dicha proteína: si es relativamente parecida a una proteína del propio cuerpo, la reacción inmune será relativamente débil; pero si, por el contrario, es muy diferente, la reacción será proporcionalmente más intensa. Wilson y Sarich compararon la intensidad de la reacción tomando proteínas de determinadas especies y midiendo la respuesta inmune que desencadenaban en otras. Esto les proporcionó un índice de la divergencia molecular entre dos especies, pero para introducir la dimensión temporal en ese «reloj molecular» tenían que calibrarlo. Lo que se sabía, gracias a los fósiles, era que los monos del Nuevo y del Viejo Mundo (los dos grupos de monos más importantes) se habían separado de su ancestro común unos treinta millones de años antes, por lo que Wilson y Sarich establecieron la «distancia» inmunológica entre los monos del Nuevo y del Viejo Mundo en el equivalente a treinta millones de años de separación. ¿Dónde situaba esto a los humanos respecto a sus parientes más cercanos evolutivamente hablando, los chimpancés y los gorilas? En 1967, Wilson y Sarich publicaron su estimación del tiempo transcurrido desde el que el linaje humano se había separado del de los grandes primates: alrededor de cinco millones de años. Su afirmación provocó un escándalo: en los círculos paleoantropológicos la teoría establecida sostenía que la divergencia había tenido lugar hacía unos veinticinco millones de años. Está claro, insistía el sistema, que entre los humanos y los simios existen muchos más de cinco millones de años de diferencia. De todos modos, Wilson y Sarich sobrevivieron a la tempestad. E investigaciones posteriores han demostrado que la fecha que ellos dieron para la separación de los humanos de los grandes primates era extraordinariamente precisa.

Cuando llegó el momento de pasar del análisis de las proteínas al del ADN en el estudio de la separación humanos/simios, Wilson le encomendó el trabajo a su

becaria Mary-Claire King (quien después se hizo un nombre en la investigación genética del cáncer de mama). El resultado llegó en 1975 y una vez publicado se convirtió en uno de los artículos científicos más excepcionales del siglo xx. Sin embargo, durante un tiempo resultó bastante difícil vislumbrar ese efecto, sobre todo desde el punto de vista de King. Al principio su trabajo no fue demasiado bien, en buena parte debido a la distracción que en los primeros años de la década de 1970 ocasionó el movimiento contra la guerra de Vietnam. King se planteó incluso la posibilidad de marcharse a Washington a trabajar con Ralph Nader, pero afortunadamente escuchó el consejo de Wilson. «Si cuando a uno no le sale bien un experimento abandonase la ciencia», le dijo sabiamente, «no existiría la ciencia»[\[4\]](#). Y King le hizo caso.



Mary-Claire King.

King y Wilson compararon el genoma humano con el del chimpancé combinando varios métodos, entre ellos una ingeniosa técnica denominada «hibridación del ADN». Cuando dos cadenas de ADN complementarias se unen para formar la doble hélice, se pueden separar si calentamos la muestra a 95°C —fenómeno denominado «desnaturalización» en la jerga de los genetistas moleculares—. ¿Qué ocurre cuando las dos cadenas no son perfectamente complementarias, cuando en una de ellas hay mutaciones? Pues que esas dos cadenas se «desnaturalizarán» y se separarán a una temperatura que será tanto menor de 95°C cuanto mayor sea la diferencia entre las dos cadenas: a mayor diferencia, menos calor hará falta para separarlas. King y Wilson utilizaron este principio para comparar el ADN humano con el del chimpancé. Cuanto más próximas fuesen entre sí las secuencias, más cerca del estándar perfecto de 95°C estaría el punto de desnaturalización de la doble hélice. La proximidad observada fue realmente sorprendente: King pudo deducir que las secuencias del ADN humano y del ADN del chimpancé difieren solo en un 1 por ciento. De hecho, los humanos tenemos mucho más en común con los chimpancés que los chimpancés con los gorilas, cuyos genomas difieren en alrededor de un 3 por ciento.

El resultado fue tan sorprendente —obtenido, debo añadir, veinticinco años antes de que tuviéramos la primera secuencia del genoma humano— que King y Wilson se vieron obligados a dar una explicación sobre la aparente discrepancia entre la velocidad de la evolución genética —lenta— y la de la evolución anatómica y de comportamiento —rápida—. ¿Cómo es posible que un cambio genético tan pequeño represente esa diferencia sustancial entre el chimpancé del zoo y la especie que le mira al otro lado del cristal? Su propuesta fue que la mayoría de los cambios evolutivos importantes habrían ocurrido en los fragmentos de ADN que controlan la activación y desactivación de los genes. De ese modo, un cambio genético pequeño podría tener un efecto importante al modular, digamos, la expresión de un gen. En otras palabras, la naturaleza puede crear dos criaturas muy distintas consiguiendo que los mismos genes funcionen de diferente manera.

La siguiente y más grande sorpresa procedente del laboratorio de Wilson en Berkeley llegó en 1987. Wilson y su colega Rebecca Cann descifraron el árbol genealógico de toda nuestra especie utilizando patrones de variación de la

secuencia de ADN. Fue una de las pocas noticias científicas que han sido portada del *Newsweek*.

Cann y Wilson contaron con el ADN mitocondrial (ADNmt), básicamente por razones de tipo práctico. En la época previa a que la tecnología de la PCR fuese comúnmente utilizada en investigación, obtener suficiente ADN para examinar un gen concreto o una región podía ser un auténtico quebradero de cabeza. Y Cann y Wilson esperaban analizar nada menos que ciento cuarenta y siete muestras en su estudio. Por eso iban a necesitar todo el ADN que pudieran conseguir. Una muestra de tejido humano es enormemente rica en ADNmt si lo comparamos con el ADN cromosomal que hay en el núcleo celular. Aun así, Cann y Wilson iban a necesitar mucho tejido si contaban con extraer ADNmt en cantidad suficiente. Entonces se les ocurrió una solución: las placentas. Normalmente, en los hospitales se desechan después de los partos y estas son muy ricas en ADN mitocondrial. Todo lo que Cann y Wilson tenían que hacer era convencer a ciento cuarenta y siete embarazadas de que donasen a la ciencia las placentas de sus bebés —en realidad a ciento cuarenta y seis porque Mary-Claire King estaba encantada de contribuir con la placenta de su hija—. Y sabían que para reconstruir la familia humana de la forma más completa posible necesitarían tejido procedente del rango de donantes más genéticamente diverso que pudieran encontrar. Para ello el crisol de razas que es la población estadounidense ofrecía una ventaja importante: no tendrían que viajar a África para conseguir ADN africano —el tráfico de esclavos trajo genes africanos a nuestras costas—. Los colaboradores de Nueva Guinea y Australia localizarían mujeres aborígenes (poco representadas en la amalgama de genes de Estados Unidos) que estuvieran dispuestas a participar.

TOKYO'S JUDO ECONOMICS

Why Bashing Japan Doesn't Work

Newsweek

January 11, 1988 / \$2.00

The Search for Adam & Eve

Scientists Explore a Controversial
Theory About Man's Origins



Como hemos visto, el ADN mitocondrial se hereda de la madre. La contribución genética del padre, depositada en la cabeza de un único espermatozoide, no incluye material mitocondrial. El ADN del espermatozoide es inyectado en el óvulo, que ya contiene mitocondrias derivadas de la madre. Cann y Wilson estarían, pues, rastreando la historia del linaje femenino. Al heredarse únicamente de un progenitor, el ADNmt no encuentra nunca la posibilidad de recombinarse, que es el proceso por el que segmentos de los cromosomas se intercambian de manera que las mutaciones se traspasan de un cromosoma a otro. La ausencia de recombinaciones en el ADNmt supone una ventaja importante a la hora de reconstruir el árbol genealógico en función de la similitud de las secuencias de ADN. Si dos secuencias tienen la misma mutación, sabemos que han de descender de un ancestro común (en el que originalmente se produjo la mutación). Sin embargo, si se produjera la recombinación, uno de los linajes podría haber adquirido la mutación más recientemente gracias a un proceso de traspaso recombinacional, de modo que tener en común una mutación no significaría necesariamente en ese caso tener un ancestro común. El razonamiento del uso del ADN mitocondrial para desentrañar el árbol genealógico es muy simple. Secuencias similares —las que tienen muchas mutaciones comunes— indican una relación cercana; las secuencias con grandes diferencias indican, por el contrario, una relación más lejana. En términos visuales, parientes próximos —los que derivan de un ancestro común relativamente reciente— se agruparán juntos en el árbol genealógico; los parientes lejanos estarán más separados porque su ancestro común es relativamente lejano en el tiempo.

Cann y Wilson descubrieron que el árbol genealógico humano se divide en dos ramas principales: una que consta solo de varios grupos oriundos de África y la otra que consta de algunos grupos africanos más todos los demás. Esto implica que los humanos modernos se originaron en África —donde vivieron los ancestros comunes a todos nosotros—. Esa idea no aportaba ninguna novedad. El propio Charles Darwin al observar que nuestros dos parientes más cercanos, los chimpancés y los gorilas, eran nativos de África dedujo que también los humanos habían evolucionado allí. Pero lo más llamativo, y controvertido, del árbol genealógico de Cann y Wilson es lo lejos que llegaron hacia atrás en el tiempo. Haciendo unas cuantas suposiciones sencillas sobre la velocidad a la que se acumulan las mutaciones a lo largo de la evolución, es posible calcular la edad del árbol genealógico —llegar a la época de la tata-tata-tatarabuela de todos nosotros—. Cann y Wilson dataron esa época en hace unos ciento cincuenta mil

años. Así pues, incluso los seres humanos vivos más alejados entre sí compartieron un ancestro común hace tan solo ciento cincuenta mil años.

Gran parte de la comunidad de antropólogos recibió el resultado de Cann y Wilson con indignación e incredulidad. Un punto de vista ampliamente aceptado sobre la evolución humana sostenía que nuestra especie se originó a partir de individuos que abandonaron África hace alrededor de dos millones de años, antes de establecerse por todo el Viejo Mundo. Ese modelo implicaba que el árbol genealógico debía de ser trece veces más grande. La alternativa de Cann y Wilson, bautizada por los media como «La hipótesis de Eva», o de una forma algo menos equívoca como «Fuera de África», no negaba la migración más antigua. Más bien suponía que cuando los humanos actuales llegaron a Europa desplazaron a esas poblaciones de homínidos tempranos que derivaban del éxodo original ocurrido unos dos millones de años atrás. El *Homo erectus*, la especie que hace dos millones de años salió de África, se dispersó por todo el Viejo Mundo. Otro éxodo de África de otro grupo de homínidos prehumanos hace unos seiscientos mil años dio origen a los neandertales, que poblaron Europa y Asia Occidental. Después, hace solo unos cien mil años, otro grupo, el *Homo sapiens* u hombre actual, también descendiente del *Homo erectus* pero de un grupo que evolucionó sin nunca marcharse del continente madre, decidió repetir la misma odisea de abandonar África que varios eones atrás habían llevado a cabo tanto el *Homo erectus* como el *Homo neandertalensis*.

Cann, Wilson y sus colegas transformaron radicalmente la manera de entender nuestro pasado de seres humanos.

Investigaciones posteriores han confirmado las conclusiones de Cann y Wilson. La mayor parte de los trabajos más recientes procede del laboratorio de Luigi Luca Cavalli-Sforza en Stanford, uno de los pioneros en proponer un enfoque genético de los problemas antropológicos. Había crecido en el seno de una distinguida familia milanesa y siempre sintió fascinación por los microscopios. En 1938 se matriculó, como alumno precoz de dieciséis años, en la facultad de Medicina de la Universidad de Pavía, la alternativa hubiera sido servir en el ejército de Mussolini. Cuando le conocí en 1951, Cavalli-Sforza aún era un genetista bacteriano prometedor. Pero un comentario casual de un becario le hizo dar un giro hacia la genética humana. El becario, que había sido seminarista, mencionó que la Iglesia católica tenía un registro con todas las bodas celebradas desde hacía tres siglos. Cavalli-Sforza se dio cuenta de que esos registros proporcionaban muchísimas posibilidades para la investigación y fue entonces cuando empezó a dedicarse más y más a la genética humana. Es posible que sea

uno de los pocos genetistas humanos que pueden proclamar con toda legitimidad haber encontrado su vocación científica gracias a la Iglesia.

Cavalli-Sforza pensó que la comprobación más convincente de las afirmaciones de Cann y Wilson sobre la evolución humana debería obtenerse a través de los genes transmitidos por el padre. Si se pudiera llegar a alguna conclusión rastreando la línea masculina —utilizando para ello la vía patriarcal en lugar de la matriarcal seguida por Cann y Wilson gracias al ADN mitocondrial— se tendría la certeza de haber conseguido una ratificación realmente independiente. El componente específicamente masculino del genoma es, evidentemente, el cromosoma Y. El dueño de un cromosoma Y es por definición un varón (el espermatozoide es el que determina nuestro sexo porque el óvulo siempre contiene un cromosoma X: la combinación XX produce hembras y la XY varones). Así pues, el cromosoma Y es el que tiene las claves de la historia genética del varón. Además, como la recombinación solo puede producirse entre cromosomas pareados, el uso del cromosoma Y evita ese temible obstáculo con el que se encuentran los análisis evolutivos, la recombinación: esté donde esté, el Y es siempre un cromosoma único, por lo que nunca encontrará una pareja con la que intercambiar material.

En un brillante artículo publicado en el año 2000, Peter Underhill, un colega de Cavalli-Sforza, hizo para el cromosoma Y lo mismo que Cann y Wilson habían hecho para el ADN mitocondrial. Los resultados son increíblemente parecidos. Una vez más se demostraba que las raíces del árbol genealógico estaban en África, y una vez más se demostraba que era asombrosamente pequeño: no ese roble viejo y robusto imaginado por los antropólogos, sino más bien el arbusto de unos ciento cincuenta mil años del estudio de Cann y Wilson.

La existencia de dos grupos independientes de datos que ofrecen una imagen similar del pasado humano resulta totalmente convincente. Si se estudia un solo campo, por ejemplo el ADN mitocondrial, aunque los resultados sean sugestivos serían poco concluyentes; el patrón podría reflejar simplemente las peculiaridades de la historia de esa región específica del ADN más que el impacto de un suceso de mayor relevancia histórica para nuestra especie en conjunto. Hay que destacar que el punto de convergencia del árbol genealógico —el ancestro común más reciente de todas las secuencias incluidas en el estudio, ese(a) tata-tata-tatarabuelo(a) común a todos nosotros— no está necesariamente asociado a ningún suceso en particular de la historia de la humanidad. Aunque pudiese tener connotaciones con el origen de nuestra especie o con cualquier otro episodio demográfico históricamente significativo, podría igualmente denotar algo mucho más trivial desde el punto de vista de la historia de la humanidad —quizá poco más que, digamos, el efecto en el ADN

mitocondrial de una selección natural previa. Sin embargo, si se detecta el mismo patrón de cambio en más de una región del genoma, lo más probable es que realmente se haya encontrado la huella genética de un suceso importante del pasado. Ese mismo patrón de cambio es exactamente lo que encontró Underhill. La coincidencia sugería de forma convincente que en aquel momento (hace ciento cincuenta mil años) las poblaciones humanas realmente sufrieron una alteración genética radical, capaz de afectar al ADN mitocondrial y al cromosoma Y simultáneamente. Ese fenómeno, sobre el que volveremos enseguida, se denomina «cuello de botella genético».

¿Cómo pueden afectar los factores demográficos a un árbol genealógico? Cualquier genealogía es el resultado de los altibajos de los linajes que la componen: con el tiempo, unos habrán prosperado y otros, desaparecido. Pensemos en los apellidos. Supongamos que hace mil años todos los individuos que vivían en una isla remota tenían uno de estos tres apellidos: Smith, Brown y Watson. Supongamos también que al inscribir a los recién nacidos en el registro, de vez en cuando se cometían pequeños errores en la transcripción de los nombres —las mutaciones—. Los errores serían infrecuentes y minúsculos, de manera que fuese posible identificar el nombre original del que derivaban las formas alteradas: «Browne» sería una clara mutación de «Brown». Imaginemos ahora que entre la población actual, mil años después, nos encontráramos que todo el mundo se llamaba Brown, Browne, Bowne, Frown o Broun. Los linajes Smith y Watson se habrían extinguido, mientras que la línea Brown habría prosperado (y se habría diversificado gracias a las mutaciones). ¿Qué había pasado? Que por pura casualidad las líneas Smith y Watson se habían perdido. Quizá, por ejemplo, varias parejas de señores Smith de una misma generación tuvieron hijas casi todos. Y supongamos (de acuerdo con la tradición, que no con las distintas alternativas actuales) que los apellidos se transmitían por vía paterna; la producción excepcional de hijas habría tenido entonces el efecto de reducir la representación del apellido Smith en la siguiente generación. Digamos ahora que en la siguiente generación de Smiths también se produjo un exceso de hijas y que el efecto demográfico se intensificó de nuevo. Está claro: finalmente el apellido Smith habría desaparecido por completo y lo mismo habría ocurrido con el apellido Watson.

De hecho, este tipo de extinción debida al azar es estadísticamente inevitable. Pero, en general, ocurre tan despacio que su impacto solo se percibe a través de periodos prolongados. No obstante, a veces puede ocurrir que un cuello de botella —un periodo con una población muy reducida— acelere el proceso bruscamente. Con solo tres parejas (seis individuos) en la isla al principio de nuestra historia, había bastantes probabilidades de que en una generación

perdiésemos el apellido Smith y el Watson, porque la posibilidad de que los Smith y los Watson tuvieran solo hijas o de que no procreasen era relativamente elevada. En una población numerosa esas desapariciones repentinas de linajes no pueden ocurrir; es inconcebible estadísticamente que si hay una población con muchas parejas Smith todas ellas tengan solo hijas o que no tengan descendencia. Los efectos de la disminución de sus representantes solo se notarían a lo largo de muchas generaciones. Un ejemplo real de este hipotético proceso de pérdida de apellidos tuvo lugar en la Polinesia, en Oceanía, cuando los seis amotinados del *Bounty* colonizaron la isla Pitcairn con sus trece mujeres tahitianas. En siete generaciones el número de apellidos se había reducido a tres.

Si miramos los apellidos de nuestra población hipotética, Brown, Browne, Bowne, Frown o Broun podemos inferir que todos descienden de uno de los tres linajes originales, el Brown. Por ello, las implicaciones de los datos del ADN mitocondrial y del cromosoma Y humano no deberían sorprendernos: hace ciento cincuenta mil años había muchas secuencias distintas de ADNmt y del cromosoma Y, pero las secuencias actuales descienden solo de una de ellas. Todas las demás se extinguieron, desapareciendo seguramente a lo largo de algún antiguo cuello de botella —un descenso brusco de la población debido a una plaga, un cambio climático o cualquier otra causa—. Pero fuera el que fuese el cataclismo en nuestra historia temprana, hay una cosa clara: un tiempo después, algunos grupos de nuestros ancestros comenzaron a salir de África, y así empezó la odisea de la colonización humana del planeta.

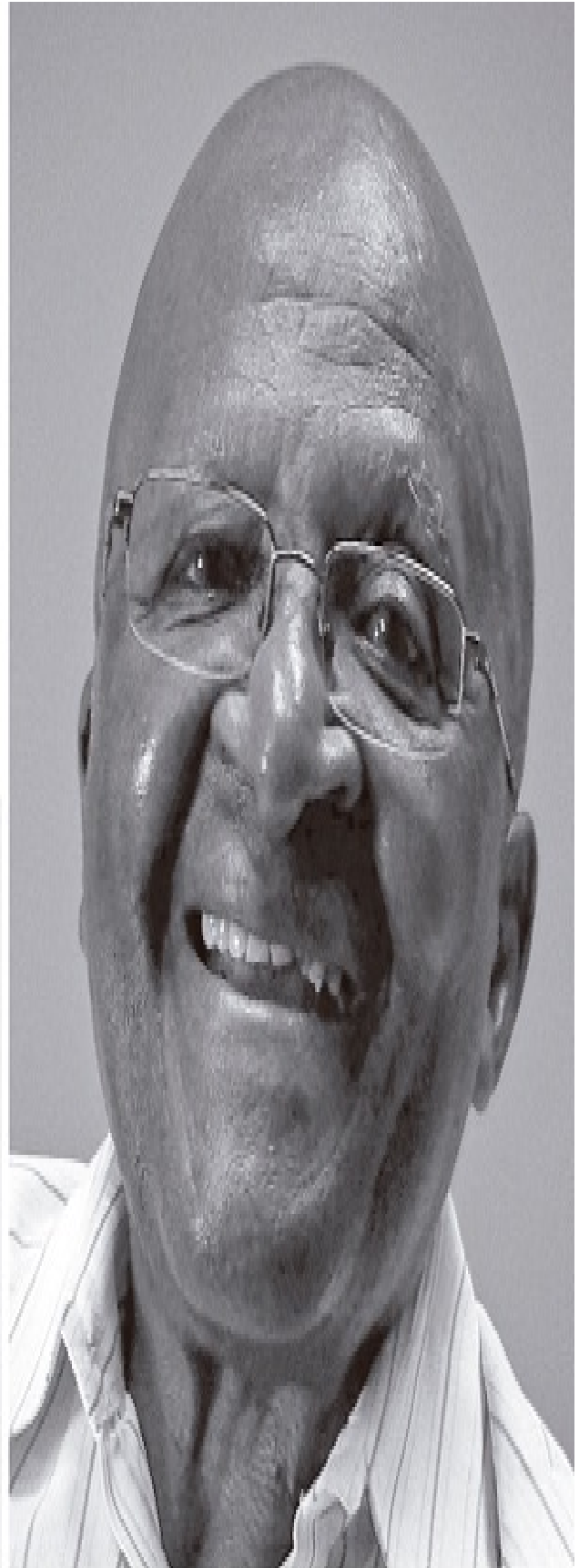
Otro descubrimiento interesante que ha sido confirmado tanto por los datos del ADN mitocondrial como por los del cromosoma Y es el lugar que ocupan en el árbol genealógico humano los San del sur de África(21). La suya es la rama más larga y, por lo tanto, la más antigua del árbol. Esto no implica en absoluto que sean más «primitivos» que los demás: todos los seres humanos estamos en el mismo nivel evolutivo y molecular respecto a nuestros parientes más cercanos, que se encuentran entre los grandes primates. Si rastreáramos los linajes hasta llegar al último ancestro común de los chimpancés y los seres humanos, mi linaje tendría entre cinco y siete millones de años y el de un San los mismos. De hecho, durante la mayor parte de esos eones nuestros dos linajes son el mismo: solo hace ciento cincuenta mil años que el linaje de los San se alejó del resto de los linajes humanos.

A partir de las evidencias genéticas parece que después de una migración inicial al sur y al este de África, los San permanecieron relativamente aislados a lo largo de la historia. Este patrón está corroborado por los sociolingüistas, que

tienen en cuenta la distribución de los poco frecuentes idiomas que comparten el «clic» (por lo menos así suena a mis oídos) de los San. Su distribución actual es muy limitada debido a la expansión que comenzó hace unos mil quinientos años desde el centrooeste de África de la población bantuparlante. La expansión bantú desplazó a los San a ambientes más marginales como es el desierto de Kalahari.



Teniendo en cuenta su historia relativamente estable ¿nos proporcionan los San una instantánea de cómo eran los ancestros de los humanos actuales? Es posible, pero no innegable, porque en los últimos ciento cincuenta mil años ha podido haber cambios sustanciales en el linaje San. Incluso lo que se puede conjeturar a partir de la forma de vida actual de los San sobre las formas de vida de nuestros ancestros más tempranos también es cuestionable: la forma de vida actual de los San es una adaptación a las duras condiciones ambientales del desierto en el que están confinados desde la relativamente reciente llegada de los bantuparlantes. En el año 2000 tuve la oportunidad de experimentar la emoción única de pasar varios días en una comunidad San del Kalahari. Me impresionó su notable pragmatismo, su eficiente forma de hablar sin decir insensateces sobre las tareas que tenían que realizar, incluso sobre las más alejadas de sus rutinas habituales como puede ser el cambiar una rueda. Me descubrí pensando que ojalá mis colegas fuesen así de adaptables. Y si, en términos genéticos, esas personas son tan genéticamente «diferentes» de mí como lo es cualquier otra persona del planeta, me impresionó mucho que tuviéramos una forma de pensar tan parecida.



!Gubi (izquierda), un cazador-recolector de Namibia, fue uno de los primeros individuos africanos, junto con el activista social Desmond Tutu (derecha), en ver su genoma secuenciado. !Gubi pertenece a la comunidad khoisan, una de las poblaciones humanas más antiguas y diversas. El suyo fue el primer genoma secuenciado de una población minoritaria africana.

(Izquierda) cortesía de Vanessa Hayes; (derecha) Chris Bennet, Evolving Picture.

La singularidad genética y cultural de los San desaparecerá muy pronto. Los jóvenes del Kalahari muestran pocos deseos de continuar la sencilla forma de vida de cazadores-recolectores que llevan sus nómadas padres. Cuando, por ejemplo, en el grupo en el que yo estuve se bailó una «danza en trance», era evidente que los jóvenes del lugar estaban avergonzados por las antiguallas que bailaban sus mayores. Se marcharán de sus comunidades y se casarán con miembros de otros grupos.

De hecho, la historia ya ha registrado una tendencia de los San a mezclarse con otros grupos. La tribu Xhosa de Nelson Mandela, por ejemplo, representa la mezcla biológica de los Bantúes y los San, ya que en la lengua Xhosa, aunque basada en el bantú, es posible descubrir algunos de los típicos sonidos clic de los San. En una época tan tecnológicamente acelerada como la nuestra es poco probable que la integridad cultural y genética de los San sobreviva mucho tiempo.

En 2010, unos genetistas de Sudáfrica, Vanessa Hayes, Stephan Schuster y sus colegas, secuenciaron dos genomas que demuestran la profunda variación genética que existe entre los africanos. Uno de los voluntarios fue el arzobispo Desmond Tutu, representante de la mayoría Bantú que aceptó con honor la invitación de Hayes después del final del *apartheid*. Otro de ellos fue !Gubi, representante de los Khoisan, o Bosquimanos del Kalahari, de Namibia y Botsuana, uno de los pueblos nativos más antiguos de África. Schuster y Hayes han demostrado que los Khoisan muestran una mayor variación genética entre individuos —incluso entre vecinos— que el europeo o asiático típico.

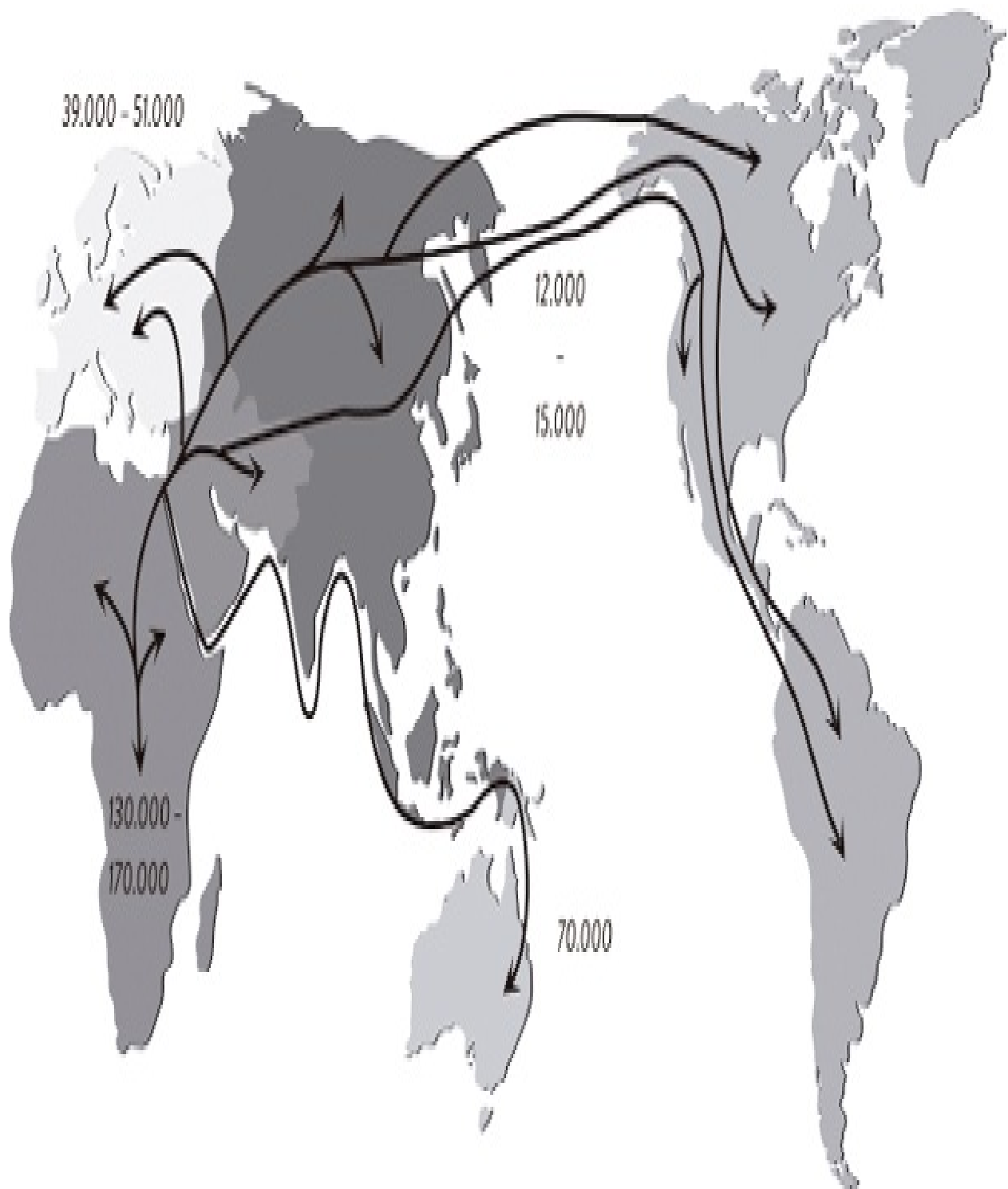
Es una pena que, actualmente, incluso con los más sofisticados métodos genéticos, siga estando fuera de nuestro alcance elucidar los orígenes de la cultura humana. Las evidencias arqueológicas revelan que durante la primera fase de su evolución, nuestros ancestros se dedicaban a las mismas cosas que el resto de los homínidos, incluidos los neandertales. Una cueva yacimiento en Skhūl, Israel, ofrece pruebas indiscutibles de que hace unos cien mil años coexistieron poblaciones de *Homo sapiens* y de *Homo neandertalensis*, hasta que los humanos modernos, posteriormente, acabaron con sus primos de frente

ancha hace unos treinta mil años. Parece probable, por lo tanto, que en los setenta mil años intermedios los humanos actuales ganasen cierta ventaja gracias a avances tecnológicos y/o culturales.

Existe información arqueológica independiente que apoya esta teoría. Parece ser que hace unos cincuenta mil años los humanos actuales se convirtieron en modernos, culturalmente hablando: vemos en los restos de aquel tiempo los primeros adornos indiscutibles, el primer uso cotidiano de huesos, marfil y conchas para fabricar artefactos de uso familiar y las primeras mejoras en la tecnología de la caza y la recolección. ¿Qué ocurrió? Probablemente nunca lo sabremos. Pero no se puede evitar la tentación de especular que la causa de todo —y de todo lo que hemos conseguido desde entonces— haya sido la invención del lenguaje.

Por definición, la prehistoria se refiere al periodo previo a la escritura, aunque en las secuencias de ADN de cada individuo están registrados los respectivos desplazamientos de nuestros ancestros. La nueva ciencia de la antropología molecular utiliza patrones de variación genética entre los diferentes grupos para reconstruir esta historia de la colonización humana. La «prehistoria» humana nos resulta, por lo tanto, accesible.

Los estudios de distribución de la variación genética en los distintos continentes combinados con la información arqueológica han revelado algunos detalles sobre la expansión global de nuestros ancestros. Los viajes a los confines de Asia y a través de los archipiélagos de la moderna Indonesia hasta llegar a Nueva Guinea y Australia se realizaron hace unos sesenta mil o setenta mil años. Llegar hasta Australia requería atravesar masas de agua considerables, lo que sugiere que nuestros ancestros ya utilizaban barcos en periodos tan tempranos. Los humanos actuales llegaron a Europa hace unos cuarenta mil años y penetraron en el norte de Asia, incluido Japón, unos diez mil años después.



Fuera de África y más allá: nuestra especie tuvo su origen en África y desde allí se propagó por el mundo.
Las fechas estimadas de colonización están basadas en los datos del ADN mitocondrial.

Michael Hammer, de la Universidad de Arizona, se formó en el laboratorio de

Allan Wilson en Berkeley, igual que varios de los estudiosos más sobresalientes en este campo de la ciencia. En un primer momento, Hammer se interesó por los ratones, pero la publicación del estudio de Cann y Wilson sobre el ADN mitocondrial consiguió que su atención se trasladara de los ratones al pasado humano. Fue uno de los primeros en darse cuenta de que la información del cromosoma Y sería la prueba crucial para demostrar la hipótesis de Cann y Wilson. Al final él y otros convirtieron el cromosoma Y en una mina de oro antropológica, cuyos beneficios culminaron en el emblemático artículo de Underhill.

Uno de los filones más importantes de la mina que es el cromosoma Y ha enriquecido nuestras tentativas de reproducir el proceso de la colonización humana del Nuevo Mundo, un proceso relativamente tardío. La posible identidad del asentamiento humano más antiguo de las Américas sigue planteando un contencioso: un yacimiento situado en Clovis, Nuevo México, datado en once mil doscientos años, es el que tradicionalmente ha ostentado el título; pero los partidarios del yacimiento de Monte Verde, en Chile, sostienen que este tiene por lo menos doce mil quinientos años. Se debate también si durante la última Edad de Hielo los primeros amerindios cruzaron un puente de tierra en el estrecho de Bering o si hicieron la ruta más al sur, en barcos. En lo que, sin embargo, los datos genéticos no ofrecen dudas es en que el grupo fundador era pequeño: al haberse detectado solo dos tipos principales de secuencias del cromosoma Y, parece que hubo solamente dos llegadas distintas, quizá con una única familia cada una de ellas. Entre el ADN mitocondrial de los amerindios la variación es mucho más extensa que la variación del cromosoma Y, lo que sugiere que había más mujeres que hombres en cada uno de los grupos fundadores. Seguramente, la más común de las dos secuencias del cromosoma Y representa la primera llegada; la población descendiente estaría ya establecida antes de la llegada del segundo grupo, que incluía a los ancestros de los navajos y de los apaches actuales. La secuencia más común puede alardear además de tener otra característica: la presencia (observada por primera vez en el año 2002) de una mutación que se encuentra rara vez en otros lugares del planeta. Se calcula que esta mutación tiene unos quince mil años, no muchos más que el que se supone primer yacimiento arqueológico, y proporciona aún más evidencias de la primacía de sus portadores como pioneros.

Los análisis genéticos han permitido asimismo la reconstrucción de fases más recientes de la prehistoria. Hammer, por ejemplo, ha descubierto que los japoneses modernos son una mezcla de los antiguos cazadores-recolectores jomon —que en la actualidad están representados por los ainu, la población aborígen de Japón— y de los yayoi, un grupo que inmigró desde la península de

Corea hace relativamente poco tiempo, unos dos mil quinientos años, llevando consigo tejidos, metales y una agricultura basada en el arroz. En Europa también existen evidencias de oleadas migratorias, asociadas a menudo con avances en la tecnología agrícola. Grupos como los vascos (que viven en la cordillera pirenaica, en la frontera franco-española) y los celtas (que llegaron más tarde y se encuentran en el margen noroeste de Europa, desde la Bretaña en Francia hasta Irlanda y el oeste de Gran Bretaña) son genéticamente distintos del resto de los europeos. Una explicación es que cada uno de esos grupos habría sido desplazado por pobladores más recientes hasta regiones relativamente remotas.

En Oxford, Bryan Sykes ha trabajado intensamente para descifrar la complejidad del mapa genético europeo. La creencia más extendida sostiene que los europeos modernos descienden en gran medida de las poblaciones de Oriente Próximo que inventaron la agricultura en el llamado Cuerno Fértil, situado entre el Mediterráneo y el golfo Pérsico. Sin embargo, Sykes ha descubierto que a la mayoría de los ancestros europeos se les puede seguir la pista no solo hasta el Cuerno Fértil sino hasta linajes indígenas más antiguos, anteriores a las incursiones del Oriente Próximo y a los grupos migratorios de la Eurasia Central. Dichos grupos son, entre otros, los celtas y los hunos, que alrededor del año 500 a. C. y del año 400 d. C., respectivamente, entraron en Europa provenientes del este. Sykes, llevando un poco más allá sus análisis del ADN mitocondrial argumenta que todos los europeos son descendientes en potencia de las siete «hijas de Eva», expresión con la que designa a las sorprendentemente escasas confluencias ancestrales visibles en el árbol genealógico del ADN mitocondrial europeo. Una empresa fundada por él mismo, Oxford Ancestors, fue pionera en ofrecer al cliente la secuenciación del ADN mitocondrial para determinar de cuál de las siete «hijas» se desciende.

Otra clave para entender el pasado humano puede basarse en un dato ampliamente explotado por Cavalli-Sforza y otros, a saber, que los patrones de la evolución genética se corresponden a menudo con los de la evolución lingüística. Es evidente que existen paralelismos obvios entre las palabras y los genes. Ambos se transmiten de generación en generación y ambos sufren cambios, lo que en el caso del lenguaje puede ser especialmente rápido como bien sabe cualquier padre de un adolescente. Así el inglés americano es similar pero diferente del inglés británico, aunque ambos han evolucionado por separado desde hace solo unos cientos de años. En función, pues, de las similitudes y las diferencias, el árbol genealógico de las lenguas puede ser reconstruido casi del mismo modo que el árbol genealógico genético. Pero aún más importante es que, en muchos casos, como ya predijo el propio Darwin(22), podemos identificar conexiones ilustrativas entre los dos árboles, de manera que lo que aprendemos

sobre uno de ellos puede mejorar el conocimiento que tenemos del otro. Los celtas y los vascos ofrecen un claro ejemplo al respecto: ambos están genéticamente aislados del resto de Europa y las lenguas de ambos grupos son, en justa correspondencia, distintas de las del resto del continente. En cuanto al Nuevo Mundo, una discutida teoría lingüística propone que solo existen tres grupos principales de lenguas nativas de las Américas, y que dos de ellos se corresponden con las dos primeras oleadas migratorias, descubiertas gracias a los datos del cromosoma Y de los amerindios. El tercer grupo, con mucho el más pequeño, tiene que ver con los aislados inuit (esquimales).

La disponibilidad de datos genéticos específicos de cada sexo —el ADN mitocondrial para las mujeres, el cromosoma Y para los hombres— invita a hacer comparaciones entre la historia masculina y la femenina. Mark Seielstad, un becario de Cavalli-Sforza, decidió comparar los patrones migratorios de los dos sexos. El razonamiento es sencillo. Imaginemos una mutación que aparece en un cromosoma Y de Ciudad del Cabo, en Sudáfrica. La rapidez con la que alcanzase, digamos, El Cairo, sería un indicador de la velocidad de la migración masculina. Del mismo modo, se podría decir que la rapidez con la que una mutación en un ADN mitocondrial de Ciudad del Cabo alcanzase El Cairo mediría la velocidad migratoria femenina.

Para bien o para mal, la Historia ha sido mucho más una crónica de los movimientos de los hombres que de los de las mujeres. Tradicionalmente, ellos eran los que iban a la búsqueda de un botín o de imperios: pensemos en la marcha de Alejandro el Grande desde Macedonia a los territorios del norte de la India; en los desmanes por vía marítima de los vikingos desde Escandinavia a Islandia y hasta más allá de América; o en Gengis Kan y sus jinetes arrasando las estepas del Asia Central. Pero incluso sin guerras como excusa para viajar, podemos seguir pensando en los hombres como los elementos más móviles de la sociedad humana. Ellos eran los que habitualmente cazaban, una actividad que con frecuencia podía llevarles a zonas alejadas del hogar, mientras que, en las sociedades cazadoras-recolectoras tradicionales, las mujeres se quedaban cerca del hogar haciendo lo que podían para conseguir comida en las cercanías y criando a los hijos. Por eso, Seielstad esperaba con toda razón que el varón hubiese sido el instigador de los movimientos genéticos de nuestra especie. Los datos le demostraron que estaba asombrosamente equivocado: como promedio, las mujeres son ocho veces más móviles que los hombres.

Aunque no pareciera lógico, ese patrón tiene una sencilla explicación. Casi universalmente, en todas las sociedades tradicionales, los humanos tendemos a

algo que los antropólogos denominan «patriotismo local»: cuando se casan individuos de dos pueblos diferentes, es la mujer la que se traslada al pueblo del hombre y no al contrario. Imaginemos que una mujer del pueblo A se casa con un hombre del pueblo B y que se traslada entonces a B. La pareja tiene una hija y un hijo. La hija se casa con un hombre del pueblo C y se traslada a C; sin embargo, el hijo se casa con una mujer del pueblo D, que se traslada a vivir con él a B. De esta manera, la línea masculina se queda en B mientras que en dos generaciones la femenina se ha trasladado desde A hasta C pasando por B. Este proceso se repite de generación en generación y el resultado demuestra que la migración femenina es extensa pero que la masculina no lo es. Es cierto que de vez en cuando los hombres se van a conquistar tierras lejanas, pero esos sucesos son poco importantes en el gran conjunto de los patrones migratorios humanos: en realidad lo que ha moldeado la historia de la humanidad, al menos a nivel genético, ha sido esa migración femenina realizada paso a paso, de pueblo en pueblo.

Los estudios regionales detallados acerca de las variaciones del cromosoma Y y del ADN mitocondrial pueden también revelar datos sobre los patrones de las relaciones sexuales y sobre las costumbres de apareamiento desarrolladas a lo largo de la colonización. En Islandia, por ejemplo, deshabitada antes de la llegada de los vikingos, se observa una asimetría muy marcada al comparar el ADN mitocondrial y los cromosomas Y. Como era de esperar, muchos de los cromosomas Y son nórdicos, pero una buena parte de los ADN mitocondriales tipo proceden de Irlanda. Aparentemente, los hombres nórdicos que colonizaron Islandia se llevaron con ellos mujeres irlandesas. Por desgracia, no sabemos lo que aquello les pareció a las irlandesas: no es posible extraer esa información del ADNmt.

Un estudio sobre las variaciones del cromosoma Y y del ADNmt en Colombia revela un efecto similar. En casi todos los segmentos de la sociedad, los cromosomas Y colombianos son cromosomas Y españoles, un legado biológico directo de la conquista europea de las tierras que rodean el mar Caribe. De hecho, aproximadamente un 94 por ciento de los cromosomas Y estudiados tienen un origen europeo. Sin embargo, resulta interesante que el patrón mitocondrial sea bastante distinto, pues los colombianos actuales tienen un rango de ADNmt de tipo amerindio. Es evidente lo que eso implica: los invasores españoles, que eran varones, tomaron por esposas a las mujeres locales. La ausencia virtual de cromosomas Y de tipo amerindio revela la trágica historia del genocidio colonial: los hombres indígenas fueron eliminados, mientras que las mujeres fueron «asimiladas» sexualmente por los conquistadores.

No obstante, en ocasiones las asimetrías permanentes tienen más que ver con

la tradición cultural que con un violento choque de culturas. Los parsis, grupo minoritario de la India, se consideran descendientes de los zoroastrianos, un pueblo ario indoeuropeo que escapó de las persecuciones religiosas del siglo VII en Irán. Los análisis genéticos de los parsis actuales revelan que han mantenido los cromosomas Y «iraníes», pero que su ADN mitocondrial tiende a ser del tipo «indio». En este caso la asimetría se ha mantenido a causa de la tradición. Para ser aceptado como un verdadero parsi zoroastriano, uno ha de tener un padre parsi zoroastriano. Por tanto, la pertenencia a la comunidad parsi se transmite por vía paterna junto con el cromosoma Y. Aquí la genética confirma el control que ejerce la tradición.

La tradición también ha moldeado los patrones de variación genética entre los judíos. Un estudio reciente ha revelado que los miembros de la casta de los sacerdotes, los kohanim (y sus descendientes, en la actualidad generalmente identificados con el apellido Cohen), tienen un cromosoma Y tan distinto para poder diferenciarlos del resto de los grupos. El cromosoma Y Cohen se ha conservado —casi como si de un texto religioso sagrado se tratase— incluso entre las poblaciones más remotas, las que se fueron más lejos después de la diáspora judía, como, por ejemplo, la población sudafricana Lemba. Se cree que su origen está en Aarón, según la Sagrada Escritura el hermano de Moisés y fundador de la casta kohanim. No sería imposible que la secuencia kohanim del cromosoma Y fuese de Aarón y que desde entonces se haya transmitido intacta de generación en generación, de padres a hijos. Tales han sido los rigores de la tradición en la historia de los judíos.



Abraham contempla sus complejos engranajes domésticos.

Hammer y otros han usado los cromosomas Y para rastrear por completo la diáspora y han obtenido resultados interesantes. Los asquenazíes, por ejemplo, que durante los últimos mil doscientos años han vivido en Europa (y que ahora viven en Estados Unidos y en otras partes), han mantenido, sin embargo, las instrucciones genéticas propias de sus orígenes en Oriente Próximo. De hecho, los estudios moleculares han dejado claro que los judíos, al menos genéticamente hablando, son virtualmente indistinguibles de otros grupos de Oriente Próximo, incluidos los palestinos. Algo que, además, podemos encontrar por escrito. Abraham, el gran patriarca, tuvo dos hijos de diferentes mujeres: Isaac, de quien descienden los judíos, e Ismael, el antepasado de los árabes. Que haya surgido una enemistad tan devastadora entre los descendientes del mismo hombre es un sarcasmo que resulta aún más amargo cuando los genes verifican la tradición.

Un paseo por Manhattan podría hacernos pensar que nuestra especie es, genéticamente hablando, la más cambiante del planeta. Sin embargo, el genoma humano es mucho menos variable que el de la mayoría de las especies sobre las que tenemos información genética. Solo uno de cada mil pares de bases humanas puede variar entre individuos. Genéticamente, por lo tanto, somos similares en un 99,9 por ciento, una diferencia minúscula si nos fijamos en los estándares de otras especies. Las moscas de la fruta —aunque todas ellas nos parezcan iguales— tienen un grado de variación diez veces mayor. Incluso los pingüinos Adélie, que son la estampa del parecido supremo cuando los vemos como individuos indistinguibles entre sí en sus inmensas colonias del Antártico, tienen una variación dos veces mayor que la nuestra. Nuestra escasa variabilidad no la encontramos ni siquiera entre nuestros parientes más cercanos: los chimpancés son tres veces más variables entre sí que nosotros, los gorilas dos veces y los orangutanes tres veces y media.

Aunque esa cifra del 99,9 por ciento de similitud en la secuencia entre humanos sin relación de parentesco es bien conocida, debo señalar que el grado real de variación genética entre individuos es mucho mayor, quizá hasta diez veces más. En los últimos años, los investigadores han documentado otra capa de variación genética llamada variación en el número de copias (CNV, *copy number variation*), que también se conoce como variación estructural. Se trata de segmentos del genoma cuya longitud puede ir desde una a cientos de

kilobases, que son objeto de duplicación o eliminación. Y cada vez hay más pruebas de que esas variantes contribuyen a algunas condiciones clínicas y de la conducta, entre ellas el autismo.

Con los resultados de la familia del ADN mitocondrial y de la del cromosoma Y en la mano, está claro por qué nosotros los humanos somos tan parecidos. Sencillamente, porque nuestro ancestro común es muy reciente; ciento cincuenta mil años es un simple parpadeo respecto a los estándares evolutivos —un periodo insuficiente para que surja una variación sustancial a través de las mutaciones—.

Otro descubrimiento relativo a la variación humana, por pequeña que esta sea, y que contradice la mera intuición, es que en su mayor parte dicha variación no está relacionada con la raza. Antes de que Cann y Wilson demostrasen lo sorprendentemente reciente que ha sido la salida de la humanidad de África, se suponía que los distintos grupos habían estado aislados los unos de los otros en diferentes continentes hasta más de dos millones de años. Según el modelo de Pauling-Zuckerkandl, que preconiza que el alcance de la divergencia genética entre poblaciones aisladas está en función del tiempo de aislamiento, una incomunicación tan duradera habría permitido la acumulación de una diferencia genética sustancial. A la luz de la conclusión de Cann y Wilson de que todos compartimos un ancestro común mucho más reciente, sencillamente no ha habido bastante tiempo para que las poblaciones separadas geográficamente se hayan alejado de manera significativa. Por lo tanto, aunque haya diferencias genéticas manifiestas entre los distintos grupos como puede ser el color de la piel, las diferencias genéticas específicas de cada raza tienden a ser muy limitadas. La mayoría de nuestras escasas diferencias está diseminada de una manera bastante uniforme a lo largo de las poblaciones: encontrar una variante genética específica en una población africana es tan probable como lo es encontrarla en una europea. Es legítimo pensar que una buena parte de la variación genética de nuestra especie se produjo en África antes de que tuviese lugar la salida de ese continente y que, por lo tanto, ya estaría presente en los grupos que se lanzaron a colonizar el resto del mundo.

Un último mazazo a cualquier tipo de orgullo que podamos sentir respecto a nuestra variabilidad genética: la conclusión que se extrae del Proyecto Genoma Humano de que solo alrededor de un 2 por ciento de nuestro ADN codifica genes sugeriría que por lo menos un 98 por ciento de nuestra variación se sitúa en regiones del genoma en las que tiene poco o ningún efecto. Y debido a que la selección natural elimina de manera eficiente las mutaciones que afectan a las partes funcionalmente importantes del genoma (como son los genes), la variación se acumula preferentemente en regiones no codificadoras (basura). La

diferencia entre nosotros es pequeña; y lo que esa diferencia significa es aún menor.

Dado el poco tiempo transcurrido desde el punto de vista evolutivo, muchas de las diferencias persistentes observadas entre los distintos grupos son seguramente debidas a la selección natural: el color de la piel por ejemplo.

Bajo su espesa mata de pelo, la piel de nuestro pariente más cercano, el chimpancé, casi no tiene pigmentos (se podría decir que los chimpancés son blancos). Y es probable que el ancestro común de los chimpancés y los humanos, del cual se alejó el linaje humano hace unos cinco o siete millones de años, fuese similar. Por eso deducimos que la fuerte pigmentación de la piel característica de los africanos (y de los primeros hombres modernos, nacidos en África) surgió a lo largo de la evolución humana posterior. Con la pérdida del vello corporal, el pigmento se hizo necesario para proteger las células de la piel de las dañinas radiaciones ultravioletas del sol (UV). Ahora conocemos a nivel molecular cómo los rayos UV pueden causar el cáncer de piel: consiguen que las bases de timina de la doble hélice se peguen unas a las otras, causando defectos, por así decir, en la molécula de ADN. Cuando el ADN se replica, ese defecto provoca con frecuencia la inserción de una base errónea, produciendo una mutación. Si, por casualidad, dicha mutación está en un gen que regula patrones de crecimiento celular, puede aparecer el cáncer. La melanina, el pigmento que producen las células de la piel, reduce el daño de los UV. Como cualquiera que tenga una piel tan despiadadamente clara como la mía sabe de sobra, las quemaduras solares, aunque no son letales, pueden suponer una amenaza mucho más inmediata contra la salud que el cáncer. Resulta fácil imaginar, por lo tanto, que la selección natural favoreciese la adquisición de una piel oscura para prevenir no solo el cáncer sino también las infecciones que pueden aparecer como consecuencia de una severa quemadura producida por el sol.

¿Por qué la gente que vive en latitudes más elevadas pierde la melanina? La explicación más probable tiene que ver con la síntesis de vitamina D3, un proceso que se lleva a cabo en la piel y que requiere rayos UV. La vitamina D3 es esencial para la absorción del calcio, que es a su vez un ingrediente indispensable para tener huesos fuertes (una deficiencia de vitamina D3 puede provocar raquitismo y osteoporosis). Es posible que cuando nuestros ancestros se trasladaron desde África hacia ambientes con cambios estacionales significativos y con menos radiación UV a lo largo del año, la selección natural favoreciese variantes de piel clara, porque de esta manera, al haber en la piel menos pigmento para bloquear el sol, la vitamina D3 se puede sintetizar de una

manera más eficaz a pesar de las cantidades limitadas de rayos UV. El mismo razonamiento podría aplicarse a los movimientos de nuestros ancestros en África. Por ejemplo, los San de Sudáfrica, donde la incidencia de los rayos UV es similar a la del Mediterráneo, tienen una piel sorprendentemente clara. Pero ¿qué decir del pueblo inuit, que vive en el poco soleado Ártico, o cerca de él, y que es increíblemente oscuro? Podría pensarse que sus posibilidades de producir vitamina estarían muy limitadas por tener que estar siempre totalmente cubiertos debido al clima. Parece que la influencia de la selección favoreciendo la palidez no ha hecho mella en ellos. La razón es que han resuelto el problema de la vitamina D3 con estilo propio: una dieta con mucho pescado, una fuente abundante de ese nutriente esencial.

Teniendo en cuenta lo que, casi siempre para mal, ha supuesto a lo largo de la historia humana el color de la piel, es sorprendente lo poco que sabemos acerca de su base genética. Seguramente ese déficit ha tenido más que ver con la intromisión de la política en la ciencia que con las propias limitaciones de la ciencia; en un mundo académico tiranizado por la corrección política, incluso el mero hecho de estudiar las bases moleculares de una característica de ese tipo ha sido considerado como un tabú. Hoy sabemos que son varios los genes que afectan al color del pelaje de los ratones, y que estos genes tienen sus equivalentes directos en los humanos. De los genes que están involucrados en la pigmentación humana: uno, cuando muta, produce albinismo y otro, el receptor de la melanocortina, está asociado a una tez pálida (a menudo con pecas) y a ser pelirrojo. El gen del receptor de la melanocortina varía entre los europeos y los asiáticos, pero es invariable en los africanos, lo que sugiere que en África ha habido una fuerte selección natural para evitar las mutaciones de ese gen, es decir, para evitar que nazcan individuos pelirrojos y de piel clara. De vez en cuando (seguramente por una mutación *de novo*) aparecen entre la población africana los albinos, que carecen de pigmentación, pero su aguda sensibilidad a la luz del sol les sitúa en una clara situación de desventaja.



Respuesta evolutiva de la complexión corporal respecto al clima: un masai de Kenia adaptado al calor y unos esquimales de Groenlandia adaptados al frío.

Otro rasgo morfológico probablemente determinado por la selección natural es la figura corporal. En los climas cálidos, donde eliminar el calor corporal es una prioridad, han evolucionado dos tipos básicos. El «tipo nilótico», representado por los masai, africanos del este, que es alto y delgado, con lo que consigue maximizar el cociente área/volumen y, consecuentemente, facilitar la pérdida de calor. Por otro lado está el tipo pigmeo, que tiene también una constitución ligera pero es de talla corta. En este caso, un estilo de vida agotador como cazadores-recolectores ha provocado una selección que favorece la talla pequeña para economizar así la energía que se gasta en cada movimiento —¿por qué arrastrar un cuerpo grande para buscar comida?—. En latitudes más altas, por el contrario, la selección ha favorecido formas corporales que favorecen la retención del calor: son formas que reducen el cociente área/volumen. Por este motivo, los neandertales del norte de Europa tenían una complexión fuerte, y así son todavía en general los habitantes de estos climas boreales. Algunas de las variantes que vemos en el rendimiento atlético entre los distintos grupos es probablemente atribuible a esos distintos tipos corporales. No debería sorprender que, por ejemplo, un cuerpo nilótico alto se adapte mejor al salto que uno robusto y pequeño.

Existe una característica cuya distribución entre las poblaciones humanas no es fácil de explicar: la intolerancia a la lactosa. La leche de los mamíferos, incluida la variedad humana, es rica en un azúcar llamada lactosa, y los mamíferos recién nacidos producen una enzima, la lactasa, con el fin de poder degradarla en el intestino. Sin embargo, cuando dejan de mamar, la mayoría de los mamíferos, incluidos los humanos —al menos la mayoría de los africanos, los nativos de América y los asiáticos— dejan de producir lactasa, de forma que los adultos no pueden digerir la lactosa. «Intolerancia a la lactosa» significa que beber un vaso de leche puede tener consecuencias desagradables como diarrea, gases e hinchazón abdominal. Sin embargo, muchos caucásicos y miembros de otros grupos continúan produciendo lactasa a lo largo de la vida y pueden, por lo tanto, consumir una dieta de productos lácteos. La explicación que se ha dado a este hecho es que la tolerancia a la lactosa evolucionó en los grupos que históricamente dependían en buena medida de los productos lácteos, pero el patrón observado no es en absoluto convincente: existen, por ejemplo, grupos ganaderos en el Asia Central —queso para todos— que son intolerantes a la lactosa. Yo mismo soy intolerante a la lactosa a pesar de pertenecer a un grupo

étnico que típicamente sí lo es. Si la selección natural ha favorecido la tolerancia en un grupo concreto, ¿por qué dejar el trabajo a medias? La explicación más probable es que la evolución de la tolerancia a la lactosa ha sido progresiva. La domesticación del ganado es algo que se ha producido repetidas veces en los últimos diez mil años, aproximadamente, y podemos ver pruebas de una evolución independiente de la tolerancia a la lactosa en poblaciones de pastores distintas —europeas, por ejemplo, y en grupos africanos asociados tradicionalmente al ganado— causada por una superación genética del sistema que daría como resultado la desactivación de la producción de la enzima de la lactasa hacia los tres años de edad. Han aparecido diferentes mutaciones en poblaciones europeas y africanas, pero su efecto es el mismo: se sigue produciendo lactasa durante toda la vida. El análisis de ADN ancestral de europeos de diez mil años de antigüedad ha revelado que eran intolerantes a la lactosa y sugiere que la presión de la selección natural en favor de la tolerancia a la lactosa es relativamente reciente (para los estándares evolutivos), tal como podría esperarse dada la historia de la domesticación del ganado.

Los ejemplos de los que hemos hablado anteriormente —color de la piel, figura corporal, intolerancia a la lactosa— son rasgos bien conocidos que sabemos que varían en diferentes poblaciones. Pero Pardis Sabeti, médica-científica de Harvard, ha desarrollado un enfoque más objetivo para identificar regiones génicas que, al otorgar algún tipo de ventaja, se han visto selectivamente favorecidas en la evolución humana. (Charles Darwin y Alfred Wallace estarían, sin duda, de acuerdo con esto.) Sabeti obtuvo una beca Rhodes, canta en una banda de rock y es cazadora de virus, pero el primer amor de esta iraní-estadounidense es la genética computacional. Empleando una estrategia que desarrolló junto con Eric Lander, Sabeti analizó el genoma humano en busca de pruebas de «eliminaciones selectivas» recientes. Imaginemos que en un cromosoma surge una nueva mutación beneficiosa: con el tiempo, por influencia de la selección natural (por ejemplo, porque los individuos que porten la mutación tengan, de media, más descendencia que aquellos que carezcan de ella) la frecuencia de la mutación aumentará. Pero no es únicamente la frecuencia de la mutación beneficiosa la que aumenta. Otras variantes genéticas que se encuentren próximas a la mutación en el cromosoma harán «autostop» (por emplear el término técnico preferido de los genetistas de poblaciones) con ella. El tamaño de la región que haga autostop dependerá de la tasa de recombinación de la región y de la velocidad/fuerza del proceso selectivo. Eventualmente, la mutación beneficiosa habrá sido recogida con una frecuencia de un 100 por ciento, junto con las variantes autoestopistas que la flanquean, lo que resultará en un trozo completo de ADN sin variación, la secuencia será idéntica en todos los

individuos de la especie. Sabeti ha identificado múltiples rastros delatores de selección positiva en todo el genoma, huellas genético-arqueológicas de la selección en acción en nuestra secuencia de ADN. Un ejemplo de ello es un gen llamado *EDAR*, en el que parece haber surgido un cambio en el centro de China hace unos treinta y cinco mil años y que ahora portan la mayoría de los asiáticos orientales. Un modelo de ratón que lleva esta variante *EDAR* asiática tiene el cabello más espeso y un mayor número de glándulas sudoríparas. El aumento de esta variante podría deberse a una ventaja selectiva en la termorregulación, la selección sexual, o quizá ambas.

Actualmente, Sabeti está estudiando la resistencia natural a la fiebre de Lassa en África Occidental. El virus causa una fiebre hemorrágica con efectos similares a los del virus ébola y es, asimismo, mortal. Pero, sorprendentemente, en Nigeria y Sierra Leona, grandes segmentos de la población expuestos al virus se muestran resistentes a él. Sabeti espera que su investigación genética identifique el origen de esta resistencia, que podría ser clave para frenar futuras epidemias.

Mucho más interesante que las relativamente escasas diferencias que existen entre las razas es lo que todas tenemos en común —aquello que nos hace tan diferentes de nuestros parientes más cercanos—. Como hemos visto, desde que nuestro linaje se separó del linaje del chimpancé entre cinco y siete millones de años antes, solo nos ha dado el tiempo justo para ser un 1 por ciento distintos en cuanto a la evolución genética. Pero en ese 1 por ciento están las mutaciones cruciales que nos convierten en las extraordinarias criaturas pensantes y parlantes que somos. Se puede discutir si otras especies poseen formas limitadas de conciencia, pero está claro que ninguna ha producido ni un Leonardo da Vinci ni un Francis Crick.

Los cromosomas de los humanos y los de los chimpancés son muy parecidos. Sin embargo, los chimpancés tienen 24 pares mientras que nosotros tenemos 23. Resulta que nuestro cromosoma 2 se produjo por la fusión de dos cromosomas de los chimpancés. Existen diferencias también entre la versión humana y la de los chimpancés de los cromosomas 9 (más grandes en humanos) y 12 (más grandes en chimpancés) y también hay algunos ejemplos de inversiones (o saltos) de cromosomas que difieren en humanos y en chimpancés. Es difícil decir si todas estas diferencias son significativas.

Algunos de los últimos descubrimientos más interesantes sobre ese 1 por ciento de diferencia entre humanos y chimpancés se basan en una lógica evolutiva simple. Como hemos visto, la selección natural hace un trabajo

realmente bueno conservando las secuencias de aminoácidos de las proteínas importantes: las mutaciones que ponen en peligro la función de la proteína, al ser perjudiciales para el individuo que las porta, se eliminan de la población por selección natural. Como resultado, podemos observar un alto grado de conservación de la secuencia en los genes de organismos tan diversos como los humanos y los gusanos nematodos. Pero ¿qué pasa con los casos en los que esta regla de la conservación del gen se rompe en el linaje humano? Quizá sean esas precisamente las regiones que deberíamos estar observando: un gen se ha conservado durante cientos de millones de años, y de repente, de manera exclusiva en nuestros antepasados, empieza a evolucionar con rapidez, presumiblemente en respuesta a una fuerza selectiva específica de hominización. *FOXP2* es un ejemplo claro que, como vimos anteriormente, está implicado de algún modo en el lenguaje humano. La secuencia de aminoácidos de este gen es más o menos idéntica en todos los mamíferos, lo que sugiere un alto grado de conservación selectiva, excepto en nuestra especie (más los neandertales y denisovanos). Es por lo tanto tentador (pero prematuro) sugerir que *FOXP2* sería el equivalente evolutivo de una prueba procesal determinante —la posibilidad de vislumbrar un momento trascendental en el origen del lenguaje. Esta idea está apoyada por una serie de estudios con una línea de ratones modificados genéticamente en los que Svante Pääbo, Wolfgang Enard y sus colegas introdujeron la versión humana del gen *FOXP2*. Además de observar algunas diferencias interesantes en el desarrollo neuronal, el equipo alemán también registró un chillido de un tono más barítono que el de los ratones de control. Tampoco es que esto los coloque en la categoría de Barry White, y la relevancia para el desarrollo del habla no deja de ser especulativa, pero *FOXP2* sigue siendo una de las diferencias genéticas más intrigantes entre los humanos y los chimpancés.

En 2005, los investigadores completaron el primer borrador del proyecto del genoma del chimpancé, documentando las variaciones en el ADN que configuran ese 1 por ciento de diferencia que King y Wilson identificaron antes de que se inventara la secuenciación de ADN. Al comparar las dos secuencias de ADN alineadas, este inventario inicial documentó treinta y cinco millones de variaciones. Pero una comparación diferente reveló cientos de fragmentos de ADN eliminados o insertados entre las dos especies, que suponían un total de noventa millones de bases si se las compara de principio a fin, lo que quiere decir que la similitud general entre nosotros y nuestro pariente más cercano es más bien de un 96 por ciento. En cualquier caso, con el catálogo en la mano, podemos centrarnos en las diferencias que se encuentran no solo en los genes propiamente dichos sino también más allá de las secuencias de codificación, en

lo que afecta a su regulación. Ahora tenemos también los genomas de los otros grandes simios —los del orangután y el gorila— y podemos añadirlos a nuestra preciada colección. Yo tengo la intuición de que los humanos somos sencillamente grandes simios con unos cuantos interruptores genéticos exclusivos —y especiales—.

La misión más importante que tiene un biólogo molecular es sin duda responder a cuestiones relativas a nosotros mismos y a nuestros orígenes como especie. Todo ser humano suspira por conocer su propia historia tanto como la de su especie. El ADN también puede proporcionar un relato individualizado de nuestros ancestros. En cierto sentido, la historia de mi linaje evolutivo está escrita en mis moléculas de ADN, una narración que se puede ver desde distintas perspectivas. Puedo situar la secuencia de mi ADN mitocondrial en el árbol genealógico de la humanidad elaborado por Cann y Wilson, o puedo mirar con detalle al pasado de mi propia familia. Mi cromosoma Y y mi ADNmt me contarán historias diferentes —la de mi rama materna y la de la paterna—.

Nunca me interesó la genealogía. Pero mi familia —supongo que como muchas otras— tenía su archivista particular en casa, mi tía Betty, que se pasó toda la vida preocupada por quién estaba emparentado con quién y por qué. Ella fue quien descubrió que los Watson —de la estirpe proveniente de las tierras bajas escocesas— aparecieron por primera vez en Estados Unidos en 1795, en Candem, Nueva Jersey. Fue ella también la que se empeñó en decir que uno de mis antepasados diseñó la casa de Abraham Lincoln en Springfield, Illinois. Pero yo siempre he estado más interesado en mi lado irlandés, en la familia de mi bisabuela materna. Los abuelos de mi madre dejaron Irlanda durante la gran hambruna de las patatas alrededor de 1840 y terminaron en Indiana, donde mi abuelo, Michael Gleason, murió en 1899, el año en que nació mi madre. En su tumba está escrito que procedía de un pueblo irlandés llamado Glay.

En una visita a Irlanda, intenté encontrar algo sobre mi bisabuelo en el Nenagh Heritage Centre del condado de Tipperary, que anteriormente había sido una cárcel. Mi trabajo detectivesco tuvo muy poco éxito. Al no encontrar ningún registro de «Glay», lo único que saqué en claro fue que ese nombre, tal y como lo había escrito sobre la lápida mi antepasado analfabeto, era imaginario. Eso acabó con mi incursión en la investigación genealógica hasta hace poco. Ahora que Cann y otros han identificado el marco del árbol genealógico humano tengo curiosidad por saber dónde encajo. Empresas como Ancestry.com y 23andMe, representan una nueva faceta de la investigación genealógica, con laboratorios de alta tecnología reemplazando a los archivos polvorientos. Por desgracia las

pruebas no han revelado nada romántico, ningún ancestro exótico. Soy en realidad, tal y como me temía, un producto del linaje irlandés-escocés. Ni siquiera puedo culpar de mis cualidades más toscas a algún antiguo vikingo que hubiese realizado una incursión en mi línea sanguínea.

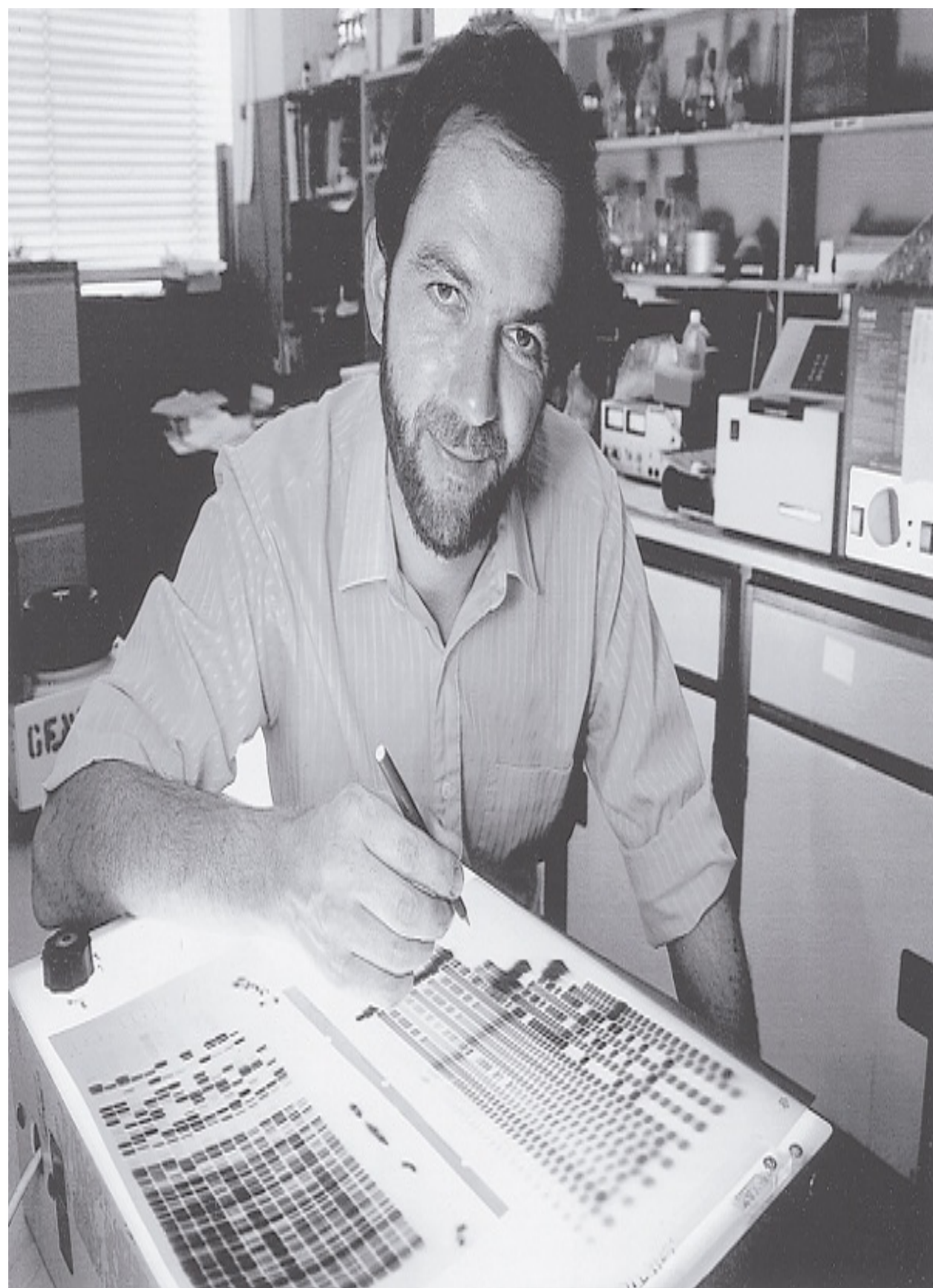
En 1998, a los treinta y cuatro años de edad, Lamont Anderson salió de la cárcel del estado de Virginia. Había pasado allí quince años, casi toda su edad adulta, condenado por un delito terrible: la brutal violación de una joven en julio de 1982. Las acusaciones presentadas por la fiscalía fueron demoledoras: la víctima había reconocido a Anderson en una fotografía, le había señalado en una rueda de identificación y, posteriormente, le identificó en el juicio. Fue declarado culpable de todos los cargos y se le impusieron varias condenas, hasta un total de doscientos años.

Un caso clarísimo. Sin embargo, una defensa mejor podría haber sido más eficaz a la hora de contrarrestar el empeño de la acusación de ponerlo todo en contra del acusado. Anderson fue detenido exclusivamente porque la víctima (blanca) declaró a la policía que su asaltante (negro) se había jactado de «tener una mujer blanca»[\[1\]](#); hasta donde las autoridades sabían, Anderson era el único hombre negro del lugar que tenía una novia blanca. De todas las fotos que le enseñaron a la víctima, la única en color era la de Anderson. Y de todos los hombres que le mostraron en las fotos, el único al que incluyeron en la rueda de identificación fue a Anderson. A pesar de que se supo que un hombre llamado John Otis Lincoln había robado la bicicleta utilizada por el asaltante unos treinta minutos antes del ataque, el abogado de Anderson no llamó a Lincoln a declarar como testigo.

Cinco años después del juicio de Anderson, Lincoln confesó el crimen bajo juramento, pero el juez afirmó que era un mentiroso y se negó a instruir el caso. Mientras tanto, Anderson seguía pregonando su inocencia y pidió que se hiciera un análisis de ADN de las pruebas físicas encontradas en el escenario del crimen. Le contestaron que, siguiendo las normas de rutina, se habían destruido todas. Fue entonces cuando Anderson se puso en contacto con los abogados del Innocence Project (Proyecto por la Inocencia), un grupo que había atraído la atención de todo el país al utilizar análisis de ADN para establecer pruebas definitivas de culpabilidad o de inocencia en los procedimientos penales. Mientras que el Innocence Project trabajaba en el recurso de Anderson, a este le

fue concedida la libertad condicional; suponiendo que no cometiese ninguna infracción, seguiría en libertad condicional hasta el año 2088, sin duda lo que le quedaba de vida.

Al final, la salvación de Anderson llegó por un descuido del técnico de la policía que había realizado el poco conclusivo análisis del grupo sanguíneo con el material encontrado en el escenario del delito en 1982. No había devuelto las muestras a las autoridades correspondientes para que llevasen a cabo la destrucción rutinaria de estas y, por lo tanto, aún existían cuando Anderson pidió que se volvieran a examinar. A pesar de todo, el director del Departamento de Justicia Penal del estado de Virginia rechazó el recurso argumentando que podría establecer un «precedente inoportuno»[\[2\]](#). Pero los abogados del Innocence Project consiguieron, bajo un nuevo estatuto, una orden judicial con un requerimiento para que se realizasen los análisis, y, en diciembre de 2001, los resultados probaron rotundamente que Anderson no podía haber sido el agresor. La huella del ADN coincidía con la de Lincoln. Lincoln fue procesado y Anderson obtuvo el perdón del gobernador de Virginia, Mark Warner.



Alec Jeffreys, el padre de la huella genética.

La huella del ADN —la técnica que salvó a Marvin Anderson de una cadena perpetua injusta— fue descubierta accidentalmente en septiembre de 1984 por un genetista británico llamado Alec Jeffreys. Desde los primeros tiempos de la revolución del ADN recombinante, a Jeffreys le interesaron las diferencias genéticas entre las especies. Sus investigaciones en la Universidad de Leicester se centraron en el gen de la mioglobina, que codifica una proteína similar a la hemoglobina y que se encuentra sobre todo en los músculos. Durante esa «disección molecular» Jeffreys encontró algo muy extraño: un fragmento de ADN que se repetía una y otra vez. Un fenómeno similar había sido observado por Ray White y Arlene Wyman en 1980, quienes, estudiando un gen distinto, demostraron que esas repeticiones variaban en número de un individuo a otro. Jeffreys determinó que esas repeticiones eran ADN basura, el que no codifica ninguna proteína. Pero enseguida se dio cuenta de que esa basura concreta podría servir para algo útil.

Jeffreys observó que ese pequeño tramo de ADN repetido no solo existía en el gen de la mioglobina sino que estaba desperdigado por todo el genoma. Y aunque los tramos variaban algo de una repetición a la siguiente, todos ellos compartían una secuencia corta, virtualmente idéntica, de unos quince nucleótidos. Jeffreys decidió utilizar esa secuencia como «sonda»: con una muestra purificada de la secuencia marcada con una molécula radiactiva podría cazar dicha secuencia a lo largo de todo el genoma. Colocando el ADN genómico en una lámina de nailon especial, la sonda se adheriría a este, en virtud del apareamiento de bases, en los lugares en los que encontrase su secuencia complementaria. (Esta ingeniosa técnica, desarrollada por el biólogo molecular inglés Ed Southern, se conoce simplemente como el «Southern blot».) Situando la lámina de nailon sobre una placa de rayos X, Jeffreys podría registrar los patrones de las marcas de radiactividad. Cuando reveló la placa del experimento, aquella dichosa mañana de lunes, a las 9:05, el 10 de septiembre de 1984, se quedó sorprendido con lo que vio.

La sonda había detectado muchas secuencias similares en varias muestras de ADN. «Mi primera reacción fue “Dios mío, vaya caos”»^[3], contaba Jeffreys. Pero a medida que fue observando los patrones de repetición en banda que aparecían en la radiografía, que parecía un código de barras genético, vio la luz. Fue todo un momento eureka. En cinco minutos, la carrera como investigador de Jeffreys se catapultó en miles de direcciones. Existía tanta variabilidad de una muestra a otra que, incluso entre las muestras procedentes de individuos de la

misma familia, se podía establecer quién era quién. Como escribió en el artículo que publicó en *Nature* en 1985, «el perfil obtenido proporciona una huella del ADN específica para cada individuo»[\[4\]](#).

La elección por parte de Jeffreys del término «huella del ADN» fue intencionada. Este tipo de tecnología tiene claramente la facultad de identificar a un individuo, como lo hacen las huellas dactilares convencionales. Jeffreys y sus colaboradores extrajeron muestras de ADN de su propia sangre y las sometieron al mismo procedimiento. Las imágenes que obtuvieron en las placas de rayos X, tal y como esperaban, permitieron distinguir indiscutiblemente a unos individuos de los otros. Se dio cuenta entonces de que los usos potenciales de la técnica eran muchos:

En teoría, sabíamos que se podría usar para identificaciones forenses y para hacer pruebas de paternidad. También se podría utilizar para establecer si unos gemelos son idénticos —un dato muy importante a la hora de realizar trasplantes—. Se podría usar para ver si los trasplantes de médula ósea han ido bien o no. Se podría probar si la técnica funciona en animales y aves. Podríamos establecer la relación que existe entre unas criaturas y otras (esta información es básica para entender la historia natural de una especie). Vislumbramos también que podría ser aplicada en biología conservacionista. La lista de aplicaciones parecía infinita[\[5\]](#).

Pero la primera aplicación práctica de la técnica fue algo distinta de lo que Jeffreys había previsto. En realidad, Jeffrey dice que fue su mujer quien vio la aplicación de la huella de ADN para resolver disputas sobre inmigración.

En verano de 1985, Christiana Sarbah estaba a punto de perder la calma. Dos años antes, su hijo Andrew había vuelto a Inglaterra después de visitar a su padre en Ghana. Pero las autoridades británicas de inmigración del aeropuerto de Heathrow no le permitieron la entrada al muchacho, a pesar de que había nacido en Gran Bretaña y era ciudadano británico. Alegaban que Sarbah no era su madre, que Andrew era hijo de una de las hermanas de Sarbah y que estaba intentando entrar ilegalmente en el país con un pasaporte falso. Un abogado que conocía el caso leyó un artículo en el periódico sobre el trabajo de Jeffreys y pidió ayuda al genetista. ¿Podría esta nueva prueba de ADN demostrar que Andrew era hijo de la señora Sarbah y no su sobrino?



X



Christiana



Andrew



David



Joyce



Diana



Christiana



Andrew



David



Joyce



Diana

La primera aplicación práctica de la huella del ADN: el gel que Alec Jeffreys utilizó para demostrar cuál era la verdadera madre de Andrew Sarbah.

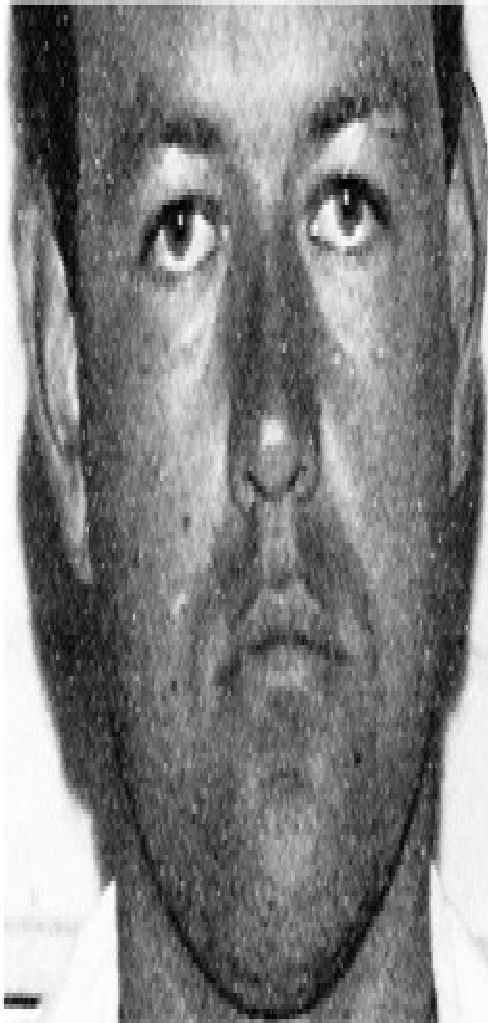
El análisis era complicado debido a que ni el padre de Andrew ni las hermanas de Sarbah estaban allí para proporcionar muestras. Jeffreys preparó ADN con muestras de la madre y de tres de sus hijos no cuestionados. El análisis mostró que Andrew tenía el mismo padre que los otros tres niños y que Sarbah era su madre. O más concretamente, que la posibilidad de que una de las hermanas de Sarbah fuese la madre era de una entre seis millones. Las autoridades de inmigración no pusieron objeción a los resultados de Jeffreys, pero evitaron admitir su error oficialmente y se limitaron a abandonar el caso. Andrew volvió a reunirse con su madre. Jeffreys dijo posteriormente que «¡su expresión de alivio fue pura magia!».

¿Funcionaría la técnica con sangre, semen, pelo, los tejidos corporales que se encuentran con más frecuencia en el lugar del crimen? Jeffreys se apresuró a demostrar que lo haría y enseguida su descubrimiento de las huellas del ADN atrajeron la atención del mundo entero, revolucionando la ciencia forense.

Una mañana de un martes del mes de noviembre de 1983, el cadáver de Lynda Mann, una colegiala de quince años, apareció en Black Pad, un camino a las afueras de Narborough, localidad cercana a Leicester en Inglaterra. Había sufrido abusos sexuales. Durante tres años nadie fue detenido en relación con el caso. Un sábado de agosto de 1986 volvió a ocurrir lo mismo: otro cadáver, en este caso el de Dawn Ashworth, fue hallado en Ten Pond Lane, un camino también cercano a Narborough. La policía estaba segura de que un mismo individuo había cometido ambos asesinatos y enseguida acusó de ellos a un pinche de cocina de diecisiete años. Pero del mismo modo que este confesó el asesinato de Ashworth negó su participación en el caso anterior. Fue entonces cuando la policía consultó a Alec Jeffreys para que confirmase que su sospechoso había matado a las dos chicas.

El resultado del análisis de la huella genética realizado por Jeffreys fue tanto positivo como negativo para las autoridades: la comparación de las muestras procedentes de las dos víctimas mostraba que sin duda un mismo hombre había cometido los dos asesinatos, como creía la policía. Pero por desgracia —para la policía— la misma prueba también demostraba que el pinche de cocina arrestado no había matado a ninguna de las dos chicas, resultado confirmado por otros expertos a los que la policía también consultó. La primera aplicación judicial de

la huella del ADN absolvía al sospechoso, que fue puesto en libertad.



Colin Pitchfork, el panadero inglés condenado por el asesinato de dos adolescentes en Leicestershire, Inglaterra, en 1988. El caso de Pitchfork fue el primero en que se usó la huella de ADN para identificar a un sospechoso de asesinato.

Con su única pista descartada y con el vecindario cada vez más preocupado, la policía dio un paso excepcional. Confiando en que a pesar de todo la huella del ADN aportaría la clave definitiva, decidieron solicitar muestras de ADN a todos los varones adultos de Narborough y sus alrededores. Instalaron puestos para recoger muestras de sangre y con ellas pudieron eliminar a un gran número de candidatos mediante el tradicional y más barato test de determinación del grupo sanguíneo. Las muestras restantes fueron enviadas para que el ADN fuese examinado. Un buen guion de la historia escrito en Hollywood hubiera concluido, por supuesto, con Jeffreys identificando al verdadero culpable. Y así

fue, pero no sin una vuelta de tuerca más, también merecedora de Hollywood. Al principio, el culpable consiguió eludir la emboscada genética. Pero cuando le dijeron que solicitarían un mandato judicial, Colin Pitchfork, alegando pánico a las agujas, persuadió a un amigo suyo para que él llevase una muestra de su sangre. Algún tiempo después, cuando alguien por casualidad escuchó cómo el amigo contaba lo que había hecho, Pitchfork fue arrestado y de ese modo ganó el dudoso honor de ser el primer criminal capturado gracias a la huella del ADN.

El caso de Narborough reveló a todos los organismos encargados del cumplimiento de la ley en todo el mundo que la huella del ADN era sin duda el futuro del enjuiciamiento criminal. Y no pasó mucho tiempo hasta que este tipo de pruebas fue aportado en un procedimiento judicial en Estados Unidos.

Quizá los británicos estén culturalmente más predispuestos a aceptar el principio de autoridad, o quizá la impenetrable jerga molecular tenía más posibilidades de sorprender a los estadounidenses en el sentido equivocado; en cualquier caso, la introducción de la huella del ADN en Estados Unidos fue muy controvertida.

La ley siempre ha tenido dificultades para asimilar las implicaciones, o puede que el concepto mismo, de «prueba científica». Incluso a los abogados más inteligentes, a los jueces y a los jurados casi siempre les cuesta entenderlo en un primer momento. En uno de los primeros ejemplos de juicio con drama forense, la determinación del grupo sanguíneo descartó incuestionablemente la paternidad de Charlie Chaplin en el caso de una madre que imputaba la paternidad de su hijo a la leyenda del cine mudo. A pesar de todo, el jurado falló a favor de la madre.

Durante mucho tiempo los tribunales estadounidenses emplearon el test de Frye como estándar para la aceptación de pruebas científicas. Basado en uno de los primeros juicios en los que se introdujeron pruebas forenses, el test intentaba evitar que se presentasen pruebas poco fiables exigiendo que las bases científicas sobre las que se fundamentaban dichas pruebas «estén consolidadas y por tanto sean aceptadas de forma generalizada en el ámbito concreto al que pertenecen»^[6]. Pero como en el test quedaba escasamente definido qué era aquello de «unas bases científicas consolidadas», se concluyó que no era una manera efectiva de establecer cuál debía ser la credibilidad otorgada al testimonio de un «experto». Hasta 1993, en el caso Daubert contra Merrell Dow Pharmaceuticals, el Tribunal Supremo no resolvió que había que ajustarse a las Normas Federales para Admisión de Pruebas: el juez correspondiente es quien debe decidir si la prueba aportada es fiable (es decir, si se puede considerar científicamente válida).

Actualmente, en un momento en que la más avanzada tecnología forense

constituye la base de series de televisión de máxima audiencia como *CSI* o *Ley y Orden*, quizá cueste entender lo difícil que le resultó al sistema legal estadounidense aceptar el ADN como prueba. A pesar de que todo el mundo ha oído hablar del ADN desde nuestro famoso descubrimiento en 1953, sigue rodeado de un aura científica impenetrable. De hecho, la genética se hace más enigmática cada vez que los medios de comunicación airean algún avance. Quizá lo peor de todo fue que las acusaciones basadas en el ADN se presentaban no como certezas absolutas sino como probabilidades. Pero ¡qué probabilidades! Cuando para decidir si un acusado es culpable o inocente se manejan cifras como «una posibilidad entre cincuenta billones», no es extraño que la gente se pregunte para qué sirven los abogados, los jueces, los jurados y los juicios caros, cuando un genetista puede zanjar un caso arropado por la autoridad que le confiere la ciencia.

Pero la mayoría de los juicios dependen casi siempre de muchas más cosas que de la mera comparación de dos muestras de ADN. Mientras, la aceptación de las nuevas técnicas avanzaba lenta, pero segura. En ocasiones, gracias a abogados que hicieron carrera enfrentándose a los propios casos que dependían de las pruebas de ADN. Abogados competentes como Barry Scheck y Peter Neufeld llegaron a ser tan eruditos en la materia como los expertos a los que interrogaban. Scheck —bajito, desaliñado y agresivo— y Neufeld —alto, pulcro y también agresivo— se hicieron famosos por ir buscando errores técnicos en los primeros sumarios en los que se utilizaron las huellas genéticas. Se conocieron en 1977 siendo colegas en la Bronx Legal Aid Society, un centro de defensa jurídica para indigentes. Scheck, hijo de un empresario de éxito que llegó a ser agente de artistas como Connie Francis, creció en Nueva York y se sintió atraído por la política cuando fue a la Universidad de Yale, donde participó en la huelga nacional de estudiantes que siguió a la matanza de Ken State en 1970. Siempre receloso de la autoridad establecida y de los abusos de poder, se prestó voluntario para ayudar al equipo de abogados defensores de Bobby Seale en el juicio contra los Panteras Negras en New Haven. Neufeld creció en las afueras de Long Island, donde sigue viviendo su madre, no lejos del Laboratorio de Cold Spring Harbor. Fue asimismo bastante precoz en sus tendencias izquierdistas, ya que a los dieciséis años recibió una reprimenda por organizar protestas contra la guerra.

Como era de esperar, estos dos progresistas convencidos se convirtieron en abogados que luchaban en primera línea de batalla en las cuestiones relacionadas con la asistencia jurídica en Nueva York. Era una época en que la vida de la ciudad estaba algo revuelta y las cifras de delitos eran tan elevadas que el ideal «justicia para todos» parecía peligrar en aras de la seguridad ciudadana. Diez

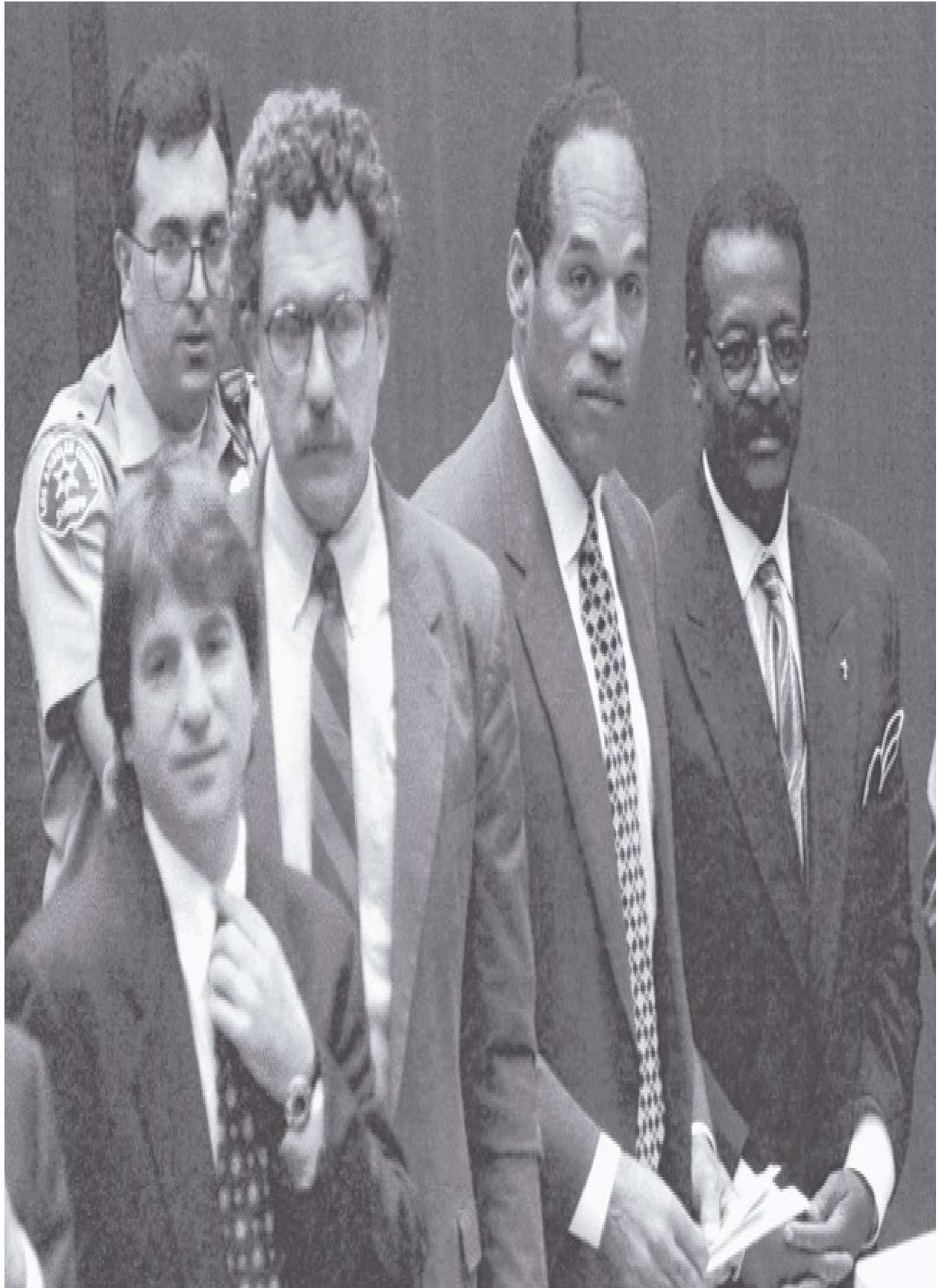
años más tarde, Scheck era catedrático de la facultad de Derecho de Cardozo y Neufeld se dedicaba profesionalmente a la práctica privada de la abogacía.

Conocí a Scheck y a Neufeld en un congreso histórico sobre la huella genética, celebrado en el Laboratorio de Cold Spring Harbor. El debate estaba en un punto muy candente, en parte debido a que la tecnología forense se empleaba cada vez más, a pesar de que se seguía usando la todavía poco refinada técnica de Jeffreys —que llevaba un nombre tan enigmático como Análisis de los polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción o RFLP (*restriction fragment length polymorphisms*). Era inevitable que algunos resultados fuesen difíciles de interpretar, por lo que se cuestionaban los aspectos tanto legales como técnicos de la huella del ADN. La reunión del Cold Spring Harbor fue realmente la primera ocasión en la que los genetistas moleculares, incluido Jeffreys, se enfrentaban a los especialistas forenses y a los abogados que estaban utilizando el ADN en los tribunales. Hubo discusiones encendidas. Los genetistas moleculares acusaron a los científicos forenses de usar técnicas de laboratorio poco sistemáticas, o simplemente de no realizar las pruebas con suficiente precisión. Es cierto que, en aquella época, en los laboratorios forenses las pruebas para determinar la huella del ADN no estaban sometidas a prácticamente ninguna regulación ni a supervisión alguna. Se cuestionaron también los cálculos estadísticos, que tampoco estaban estandarizados, con los que se estimaban aquellas cifras imponentes que implícitamente sugerían certezas absolutas. El genetista Eric Lander habló por boca de muchos de los desconcertados participantes cuando afirmó tajantemente: «Se ha implantado [la huella del ADN] con demasiada precipitación»[\[7\]](#).

Todos estos problemas prácticos se materializaron de forma explícita en un caso en el que Scheck y Neufeld estaban trabajando en Nueva York. Joseph Castro estaba acusado del asesinato de una mujer embarazada y de su hija de dos años. El análisis de los RFLP, realizado por una empresa llamada Lifecodes, había establecido que una mancha de sangre encontrada en su reloj de pulsera era de la madre asesinada. Sin embargo, después de estudiar con detenimiento los datos del ADN, la acusación y la defensa informaron conjuntamente al juez en una vista previa de que en su opinión las pruebas de ADN no se habían hecho de manera adecuada. El juez rechazó esas pruebas de ADN por inadmisibles. El caso nunca se llevó a juicio porque a finales de 1989 Castro se declaró culpable de los asesinatos.

A pesar de que las pruebas de ADN fueron rechazadas, el caso de Castro ayudó a establecer las normas legales para la genética forense. Y esas normas fueron las que se aplicaron en un caso mucho más notorio que llevaron Scheck y Neufeld, uno que convirtió la huella del ADN en un término familiar en todos los hogares

estadounidenses y en todos los lugares donde hubiera un televisor: el juicio de O. J. Simpson en 1994. El antiguo ídolo del deporte se enfrentaba a una posible pena de muerte si era declarado culpable de los atroces crímenes de los que le acusaba el fiscal de Los Angeles: el sangriento asesinato de la exmujer de Simpson, Nicole Brown Simpson, y de su amigo Ronald Goldman. Como parte integrante del *dream team* legal contratado por el acusado, Scheck y Neufeld aportaron pruebas esenciales para la defensa y absolución de Simpson. Los detectives forenses habían recogido manchas de sangre en el lugar del crimen, la casa de Nicole Brown Simpson; en casa de O. J. Simpson; en un guante y un calcetín siniestros, y en el no menos siniestro caballo blanco de Simpson. Las pruebas de ADN, cuarenta y cinco especímenes sanguíneos en total, constituían, según la acusación, una «montaña de pruebas»[\[8\]](#) que apuntaba a Simpson como culpable. Pero Simpson tenía de su lado a los montañeros más experimentados que el dinero podía comprar. Los envites de la defensa eran ágiles y consistentes y, como el mundo entero vio por televisión, esas discusiones pusieron sobre el tapete algunas de las polémicas más importantes que se habían ido cociendo poco a poco en el ámbito de la ciencia forense y que entonces llegaron a estallar.



Barry Scheck (a la izquierda) y Peter Neufeld (segundo por la izquierda) en acción en su caso más sonado: el de O. J. Simpson.

Una década antes del juicio de Simpson, en los días en que la acusación comenzaba a presentar pruebas de ADN y solo la acusación pedía que se aplicase la tecnología genética, los defensores se apresuraron a lanzar la pregunta obvia: ¿con qué criterios se considera que una muestra de ADN procedente del lugar del crimen coincide con la muestra extraída de la sangre del sospechoso? Era un asunto especialmente complejo porque la tecnología seguía dependiendo de los RFLP. Con esa técnica, la huella del ADN aparece en una serie de bandas en una película de rayos X. Si las bandas procedentes del ADN recogido en el lugar del crimen no fuesen idénticas a las procedentes del sospechoso, ¿qué diferencia entre las bandas se podría legítimamente aceptar antes de descartar la posibilidad de que las muestras fuesen iguales? o, ¿cuán similar tiene que ser lo «similar»? La pericia técnica también se puso en cuestión. Al principio, cuando las huellas del ADN se determinaban en los laboratorios forenses sin que hiciera falta una preparación especial para examinar y manejar el ADN, se cometían a menudo errores de bulto. Los organismos encargados del cumplimiento de la ley pensaron que si esa nueva y poderosa arma se iba a utilizar de forma permanente, estas preguntas deberían ser contestadas. Un test que empleaba un nuevo tipo de marcador genético, las repeticiones en tándem cortas, STR (*short tandem repeats*), iba a reemplazar al método de los RFLP. (Véase el diagrama 18 del cuadernillo de imágenes.) El tamaño de estos STR se puede medir con mucha más precisión, evitando el componente subjetivo de la medición de las bandas de los RFLP. Por otro lado, la comunidad científica forense resolvió el problema de las diferencias en la competencia técnica estableciendo un código normalizado de procedimientos para analizar la huella del ADN además de un sistema de acreditación.

Pero quizá los ataques más duros fueron los dirigidos contra las cifras. Aunque la acusación presentaba las pruebas de ADN en términos estadísticos poco apasionados y aparentemente incontestables, a veces, como empezaron a objetar los abogados defensores, al calcular los márgenes de certeza de uno en un billón se partía de supuestos que eran tendenciosos. Si tenemos una huella del ADN procedente del lugar del crimen, ¿en función de qué se calcula la probabilidad (o más a menudo, la improbabilidad) de que pertenezca a una persona distinta al principal sospechoso A? ¿Habría que comparar su ADN con el de una selección de individuos transversal y aleatoria? O si el principal sospechoso A es, por ejemplo, caucásico ¿se debería comparar la muestra

solamente con ADN de otros individuos también caucásicos (ya que la similitud genética tiende a ser mayor entre miembros del mismo grupo racial que entre una selección de individuos transversal y aleatoria)? Las probabilidades variarán en función de lo que cada uno considere cuál es el punto de partida razonable.

Intentar defender una conclusión basada en los arcanos principios de la genética de poblaciones puede resultar contraproducente, confundir al jurado o simplemente hacer que se duerma. Ver a alguien intentando ponerse con gallardía un guante que sencillamente no le cabe, vale más —mucho más, a la vista de la experiencia— que toda una montaña de datos estadísticos.

De hecho, en el juicio de Simpson las huellas del ADN presentadas señalaban al acusado. Quedó demostrado casi con total seguridad que tanto una gota de sangre recogida cerca del cuerpo de Nicole Brown Simpson como otras gotas encontradas en la entrada al lugar del crimen, eran de Simpson. Con la misma seguridad casi total se determinó que la sangre que manchaba el guante encontrado en su casa era una mezcla de la sangre de Simpson y de la de las dos víctimas; la sangre encontrada en los calcetines y en el caballo coincidía con la sangre de Simpson y con la de su exmujer.

Al final, a los ojos del jurado, el desmoronamiento de los argumentos jurídicos que los forenses habían presentado contra Simpson tuvo más que ver con esa tradicional denuncia de incompetencia policial que con un fracaso en la explicación de los vericuetos de la genética de poblaciones. El ADN es una molécula tan estable que puede extraerse de manchas de semen que tengan varios años, de manchas de sangre raspadas en un camino o del volante de un utilitario. Pero también es verdad que el ADN se puede degradar, sobre todo en condiciones de humedad. Y como cualquier otro tipo de prueba el ADN será lo creíble que lo sean los procedimientos de recogida, de manejo y de presentación. Los juicios penales siempre incluyen un procedimiento denominado «cadena de pruebas», que verifica que lo que la policía dice que se encontró en tal o cual lugar realmente estaba allí antes de terminar en una bolsa de plástico como Prueba A. Seguir la pista a los indicios moleculares en lugar de a los cuchillos y a las pistolas puede llegar a ser una tarea especialmente dura: las raspaduras recogidas en una acera pueden ser indistinguibles a la vista de las recogidas en un poste, y las muestras de ADN extraídas de esas raspaduras serán sin duda todavía más parecidas entre sí cuando estén en un tubo de ensayo. El equipo de abogados defensores de Simpson, liderado por el carismático abogado Johnie Cochran Jr., consiguió señalar un número de situaciones en las que parecía posible, si no probable, que las muestras se hubiesen confundido o, incluso peor, que se hubiesen contaminado.

Estaba, por ejemplo, la cuestión de la mancha de sangre en la puerta trasera de

la casa de Nicole Brown Simpson. Por alguna razón, en un primer reconocimiento del escenario del crimen esa mancha se pasó por alto y no se recogió una muestra hasta tres semanas después de los hechos. El científico forense Dennis Fung mostró una fotografía de la mancha, pero Scheck contraatacó con otra foto, tomada el día después del asesinato, en la que no se veía ninguna mancha. «¿Dónde está, Sr. Fung?»[\[9\]](#), le preguntó Scheck con una retórica propia de Perry Mason. No hubo respuesta alguna. La defensa consiguió hasta tal punto sembrar de dudas las mentes de los miembros del jurado respecto a la procedencia y al manejo de las muestras de ADN que esas pruebas de ADN dejaron de tener significado.

Como vimos en el capítulo anterior, la contaminación de una muestra es el peor de los reveses posibles en el intento por revelar una identidad mediante métodos genéticos. Como gracias a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se puede conseguir la huella del ADN a partir de incluso la muestra más pequeña, en la actualidad se trata del método elegido por los científicos forenses para amplificar segmentos concretos de ADN. En el juicio de Simpson, por ejemplo, una de las pruebas cruciales fue una única gota de sangre rascada de una acera. Y se puede conseguir ADN suficiente para la PCR a partir de células de la saliva que queda en una colilla. De hecho, la PCR puede amplificar con éxito el ADN de una sola molécula, de modo que si la mínima traza de ADN de otra procedencia —de quien maneja las muestras, por ejemplo— contamina la muestra probatoria, los resultados son cuando menos confusos y, en el peor de los casos, inservibles.

Desde el juicio de Simpson, la sensibilidad de la tecnología de análisis de huella de ADN ha progresado. En mayo de 2015, la familia Savopoulos fue secuestrada y asesinada en su casa de Washington D.C., no muy lejos de la residencia del vicepresidente. El asesino prendió fuego a la casa, entorpeciendo así la búsqueda de cualquier huella dactilar. Pero una muestra de ADN recogida de nada menos que de la corteza de un resto de pizza Domino's que había sido entregada durante el crimen, concordaba con el ADN de un conocido delincuente, Darron Wint, que trabajaba en la empresa de la familia. El abogado de Wint afirmó, con rostro imperturbable, que la policía había detenido al hombre equivocado, pues a su cliente no le gustaba la pizza.

Otra aplicación de la huella de ADN que despierta el entusiasmo de los legisladores es la posibilidad de generar un retrato robot por ordenador a partir de los marcadores de ADN, aunque actualmente esto cae más dentro del campo de la ciencia ficción que del de los hechos. Heather Dewey-Hagborg, que se autodenomina artista de la información, recibió una gran atención mediática con motivo de su exposición *Stranger Visions*. El proyecto de Dewey-Hagborg se inició con la recogida de restos de chicles y colillas de cigarrillos en distintos

barrios de Nueva York. Dewey-Hagborg extrajo de ellos ADN, analizó los genes asociados con el color del cabello, los ojos y la piel y creó reconstrucciones faciales en 3D de las misteriosas personas que habían tirado esos restos al suelo. Aunque está más cerca del arte que de la ciencia, el concepto que sostiene la exposición de Dewey-Hagborg —conocido en ocasiones como fenotipificación forense del ADN— ha atraído la atención de los agentes de la ley. En el que quizá sea el primer caso de este tipo, a principios de 2015 la policía de Columbia, en Carolina del Sur, produjo un dibujo digital, a partir no de la descripción de un testigo sino de pruebas de ADN, del sospechoso de un caso de asesinato sin cerrar. El retrato robot fue obra de Parabon NanoLabs, una de las varias empresas que está abriéndose camino en este ámbito y que ha recibido subvención del Ministerio de Defensa de Estados Unidos. Como afirma Mark Shirver, de Penn State, que está estudiando los vínculos entre los marcadores de ADN y las formas faciales: «Actualmente no podemos llegar a un rostro desde el ADN ni al ADN desde un rostro, pero no debería ser imposible»[\[10\]](#).

Con la aceptación y aplicación generalizada de la huella del ADN como prueba de identidad, los sectores encargados del cumplimiento de la ley han tenido una inspiración repentina: ¿acaso no tendría sentido tener la huella del ADN de, bueno, de todo el mundo, o quizá al menos de todos los posibles delincuentes? Sin lugar a dudas, se argumentaba, el FBI y sus homólogos en otros países deberían tener una base de datos central con registros de ADN, del mismo modo que tiene una base de datos con las convencionales huellas dactilares. De hecho, muchos estados han aprobado leyes que exigen que se tomen muestras de ADN de cualquiera que haya sido condenado por un acto violento, como una violación o un asesinato. En 1994, por ejemplo, se aprobó en Carolina del Norte una ley que autoriza a tomar muestras de sangre de todos los delincuentes que están en la cárcel, incluso obligándoles a ello si fuera necesario. Y otros estados han ampliado la orden para que se haga lo mismo con todos los individuos a los que se detiene, independientemente de que al final sean declarados culpables o inocentes del delito.

En 2009, Alonzo King Jr. Fue arrestado en Maryland por una agresión. Se metió su huella de ADN en la base de datos del FBI y coincidió con una muestra recogida en un caso sin resolver de una violación ocurrida en 2003. King fue declarado culpable de aquel delito y condenado a cadena perpetua, pero recurrió la sentencia, y ganó el recurso, aduciendo su derecho a la intimidad, como dicta la Cuarta Enmienda de la Constitución de Estados Unidos. Cuatro años después, el caso *Maryland vs. King* llegó al Tribunal Supremo de Estados Unidos. En

junio de 2013, el tribunal dictaminó, por cinco votos contra cuatro, que la policía podía recoger legalmente una muestra de ADN de un detenido por un delito de gravedad, exactamente igual que las huellas dactilares, de hecho, «Que no quepa la menor duda —advirtió el juez Antonin Scalia en su voto de discrepancia— de que, si alguna vez uno es arrestado, acertada o equivocadamente y por el motivo que sea, se pueden tomar muestras de su ADN e incluirlas en una base de datos nacional».

Las protestas de los defensores de las libertades civiles han sido clamorosas y no sin razón: las huellas del ADN no son como las huellas dactilares. Una muestra de ADN que se toma, en principio, con el objetivo de establecer la huella genética se puede utilizar para muchas más cosas que para demostrar una identidad: te puede informar de numerosos pormenores sobre mi persona —por ejemplo, si tengo mutaciones que causan enfermedades como la fibrosis quística, la anemia de células falciformes o la enfermedad de Tay-Sachs. En un futuro no muy lejano podrá incluso informar de las variaciones genéticas que me predisponen a la esquizofrenia o al alcoholismo o al comportamiento violento y antisocial. ¿Podría ocurrir que el perfil genético se convirtiese en una nueva herramienta de uso preventivo para asegurar el cumplimiento de la ley? *The Minority Report*, la historia que escribió Philip K. Dick en 1956 (en la que se basó la película del mismo título del año 2002) puede que no sea un tema de ciencia ficción tan irreal como pensamos.

Sea cual fuere el resultado del debate actual sobre quién debe aportar muestras de ADN y bajo qué mecanismos de seguridad deben ser conservadas, el hecho es que mientras escribo esto se están obteniendo grandes cantidades de huellas del ADN. En 1990, el FBI creó su base de datos CODIS (Combined DNA Index System, Índice combinado de ADN), y en 2002 ya tenía más de un millón de huellas de ADN. En 2015, CODIS ha engordado hasta más de diez millones de entradas. Desde su creación, los datos del CODIS se han utilizado para efectuar cuatro mil quinientas identificaciones que de otro modo no habrían podido realizarse.

Una de las justificaciones principales para la existencia de una base de datos nacional es el potencial para dar «golpes en frío». Supongamos que los investigadores encuentran ADN —sangre en una ventana rota, semen en la ropa interior— en el lugar de un crimen y se analiza su huella genética. Supongamos también que con los métodos tradicionales de investigación policial no tienen ninguna pista, pero que cuando introducen la huella en el CODIS coincide con una ya existente. Eso es lo que pasó en Saint Louis en 1996. La policía investigaba las violaciones de dos chicas en lugares opuestos de la ciudad y, aunque el análisis inicial de los RFLP de dos muestras de semen revelaron que el

mismo hombre había cometido los dos delitos, no se pudo identificar a ningún sospechoso. Tres años después, se volvieron a analizar las muestras utilizando los STR y se compararon los datos con los que había en el CODIS. En el año 2000 encontraron al violador, Dominic Moore, cuya huella del ADN estaba en el CODIS porque en 1999 había confesado haber cometido tres violaciones más.

El intervalo entre un delito y el golpe en frío puede ser incluso más espectacular, y algunos delincuentes se han visto sorprendidos al enfrentarse a la acusación molecular de víctimas que hacía tiempo que estaban enterradas. En 1981, mucho antes de que se empezase a usar la huella del ADN, Marion Crofts, de catorce años, fue violada y asesinada en Gran Bretaña. Afortunadamente se habían conservado algunas muestras, por lo que en 1999 se pudo proceder a analizar en ellas la huella del ADN. Las autoridades y la desconsolada familia Crofts sufrieron una nueva decepción cuando supieron que no coincidía con ningún ADN existente en la Base de Datos Nacional del Reino Unido. Pero, en abril de 2001, Tony Jasinskyj fue arrestado por atacar a su mujer y se le tomó una muestra de ADN según el procedimiento de rutina. Cuando la introdujeron en la base de datos apareció una con la que coincidía: Jasinskyj era el desconocido violador de hacía veinte años.

En Estados Unidos, delitos tales como la violación se han visto sometidos a leyes de prescripción en algunos estados. Por ejemplo, en Wisconsin, seis años después de cometida una violación no se puede conseguir una orden de busca y captura contra el presunto violador. Aunque ese tipo de leyes pueden parecer tremendamente injustas para las víctimas —¿acaso después de seis años desaparece sin más el horror de un crimen?—, en la práctica han sido útiles para mantener las garantías procesales. Es bien sabido que los testimonios de los testigos oculares son particularmente poco fiables y que los recuerdos se van haciendo más borrosos con los años; las leyes de prescripción del delito intentan evitar los errores judiciales. Pero el ADN es un testigo de otro tipo. Las muestras guardadas correctamente permanecen estables durante muchos años y las huellas del ADN no pierden la autoridad incriminatoria que les caracteriza.

En 1997, el laboratorio de la policía judicial del estado de Wisconsin creó un registro de huellas del ADN, y por esas mismas fechas el Departamento de Policía de Milwaukee empezó a revisar todos los casos no resueltos de violaciones de las que hubiera muestras disponibles, con el fin de estudiar posibles coincidencias. Encontraron cincuenta y tres, y en seis meses dieron ocho golpes en frío gracias a huellas del ADN de delincuentes que estaban cumpliendo condena. En uno de los casos, la identificación tardó tanto en realizarse que la orden de busca y captura se emitió solo ocho horas antes de que la ley de prescripción del delito entrase en vigor.

Entre los casos no resueltos, el Departamento de Policía del estado pudo encontrar pruebas de la existencia de un violador en serie: tres ataques aislados y tres muestras de semen aisladas, cuyas huellas del ADN apuntaban al mismo hombre. Con la ley de prescripción del delito a punto de entrar en vigor, Norm Gahn, un ayudante del fiscal, se encontró frente a una disyuntiva. No había tiempo suficiente para identificar al asaltante en la base de datos y no podía emitir una orden de busca y captura sin el nombre del sospechoso. A Gahn se le ocurrió una solución inteligente. El código penal de Wisconsin indica que si se desconoce el nombre del sospechoso, se puede emitir una orden de busca y captura válida basada en «cualquier descripción por la que la persona a la que se trata de arrestar pueda ser identificada con una certeza razonable». Gahn pensó que, según esa norma, cualquier tribunal aceptaría sin duda la huella del ADN como identificación. Y escribió la orden: «El estado de Wisconsin contra John Doe(23), varón desconocido con un perfil de ADN que coincide con las localizaciones genéticas D1S7, D2S44, D5S110, D10S28 y D17S79»[11]. A pesar del ingenioso truco de Gahn, el John Doe en cuestión todavía no ha sido capturado.

El primer desafío en los tribunales a una orden de captura del ADN de John Doe ocurrió en Sacramento, donde se sospechaba que un hombre llamado «El violador del segundo piso» había presuntamente cometido tres violaciones en varios años. Una fiscal del lugar, Anne Marie Schubert, siguió el camino trazado por Gahn, emitiendo una orden de busca y captura contra el ADN de John Doe justo tres días antes de que la ley de prescripción entrase en vigor. Pero tenía que satisfacer las exigencias de su propia jurisdicción; la ley de California puntualiza que la orden de captura ha de identificar al sospechoso con «especificaciones razonables»; al llegar a ese punto detalló: «Varón desconocido [...] con un perfil genético conocido que se sabe único, con una posibilidad de que aparezca otro igual de aproximadamente 1 entre 21 sextillones de individuos de la población caucásica, 1 entre 650 cuatrillones de individuos de la población afroamericana, 1 entre 420 sextillones de individuos de la población hispana»[12]. Poco después de emitida la orden, cuando el ADN de John Doe se introdujo en la base de datos del Estado resultó coincidir con el de un tal Paul Eugene Robinson, arrestado en 1998 por vulnerar la libertad condicional. La orden fue modificada poniendo Paul Eugene Robinson en lugar de John Doe y de sus marcadores STR, y Robinson fue debidamente arrestado. Su abogado argumentó que la primera orden no era válida porque no nombraba a Robinson. Afortunadamente, el juez mantuvo la validez de la orden, destacando que «el ADN parece ser el mejor identificador de una persona de que disponemos»[13].

Gracias a la publicidad que obtuvieron estas exitosas órdenes contra el «ADN de John Doe», muchos estados han modificado sus leyes relativas a las

violaciones haciendo una excepción en el caso de que haya evidencias de ADN disponibles.

La huella del ADN puede ser descubierta incluso más allá de la muerte. En 1973, las adolescentes Sandra Newton, Pauline Floyd y Geraldine Hughes fueron violadas y asesinadas en el sur de Gales. Veinticinco años después, se analizaron huellas del ADN de muestras encontradas en los lugares de los crímenes, pero por desgracia no se encontró ningún ADN igual en la Base Nacional de Datos del ADN. Entonces, lo que hicieron los científicos forenses en lugar de buscar un ADN idéntico fue buscar individuos cuyas huellas del ADN indicasen que podrían estar relacionados con el asesino. De ese modo fueron identificados cien hombres, que aportaron a la policía muchas pistas a la vista de las cuales se pudo hacer una nueva valoración de toda la masa de información recogida en la investigación original. Gracias a la combinación de las vanguardistas técnicas forenses del ADN con el trabajo tradicional de los detectives, se encontró un camino que conducía a un sospechoso, Joe Kappen. El único problema es que el señor Kappen había muerto de cáncer en 1989. ¿Qué hacer entonces?

En 2002 los restos de Kappen fueron exhumados en Pot Talbot y se tomaron sus huellas genéticas. Resultó que estas coincidían con el ADN recogido en las tres víctimas. El cáncer le encontró antes de que lo hiciera la ley, pero por lo menos las familias de las chicas obtuvieron la tan esperada satisfacción de conocer su nombre.

La huella del ADN ha resuelto misterios relacionados con cadáveres mucho más ilustres que el de Joe Kappen. Por ejemplo, la extraordinaria historia de la familia real rusa, los Romanov.

En julio de 1991, un pequeño grupo de detectives, de expertos forenses y de policías se reunió en un embarrado claro del bosque de Koptiyaki, en Siberia. Once cadáveres habían sido enterrados allí apresuradamente en julio de 1918. Se trataba de los restos mortales del zar Nicolás II y de la zarina Alejandra; de su hijo Alexis, heredero del trono; de sus cuatro hijas, Olga, Tatiana, Marie y Anastasia, y de cuatro personas del servicio —todos ellos habían sido brutalmente asesinados—. Anastasia todavía tenía en brazos a Jemmy, su perro de aguas, cuando encontró la muerte en medio de una lluvia de balas. Los asesinos primero arrojaron los cuerpos en una mina; pero, temiendo ser descubiertos, los recuperaron al día siguiente para enterrarlos finalmente en esa zona del bosque.

La fosa había sido descubierta en 1979 gracias al trabajo detectivesco de

Alexander Avdonin, un geólogo obsesionado por conocer el destino de la familia del zar, y del director de cine Geli Ryabov, que había conseguido el privilegio de filmar un documental sobre la Revolución rusa y tenía por ello acceso a los archivos que contenían secretos oficiales. De hecho, el informe que el jefe de los asesinos había elaborado para sus superiores en Moscú fue lo que condujo a Avdonin y Ryabov hasta el lugar de la fosa. Encontraron tres cráneos y otros huesos. Pero como las garras del Partido Comunista seguían siendo tan afiladas como siempre, se dieron cuenta, con razón, de que no se harían favor alguno atrayendo la atención sobre la carnicería que los bolcheviques habían llevado a cabo con la familia real.

Con el deshielo del clima político que culminó con la caída de la Unión Soviética llegó la oportunidad que Avdonin y Ryabov habían estado esperando, y los picos y las palas entraron de nuevo en acción en el claro del bosque.

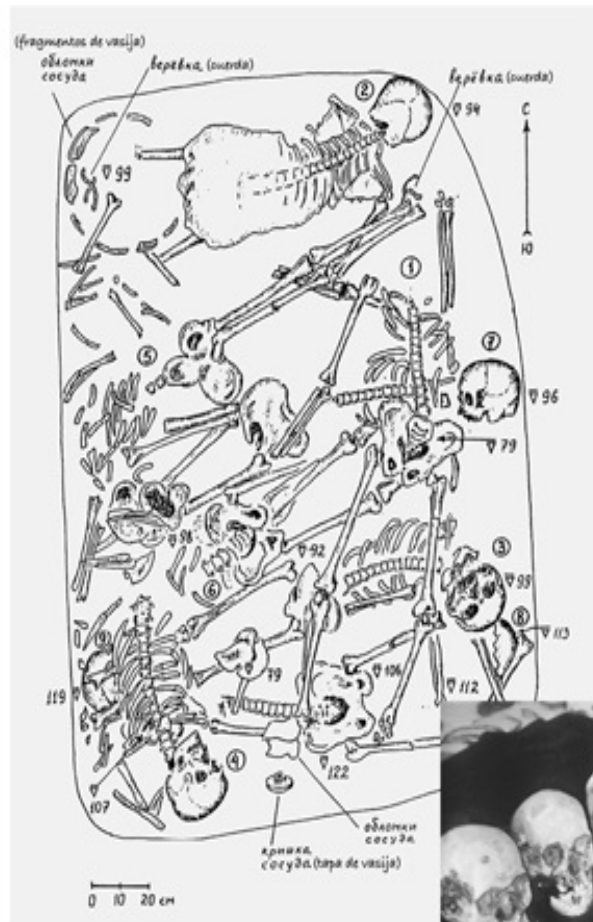
Los restos exhumados, un total de más de mil piezas de cráneos y huesos, se trasladaron más de mil trescientos kilómetros hacia el oeste, a una morgue de Moscú, donde comenzó el concienzudo trabajo de ensamblaje e identificación de los esqueletos. Inmediatamente se observó algo sorprendente. Se sabía que habían sido asesinadas once personas, seis mujeres y cinco hombres, pero la fosa contenía los huesos de solo nueve cuerpos, cinco mujeres y cuatro hombres. A partir de los restos de los esqueletos estaba claro que los cuerpos desaparecidos eran los de Alexis (que tenía catorce años cuando murió) y de Anastasia (que tenía diecisiete).

La identificación estuvo acompañada de cierto escepticismo, sobre todo porque hubo desacuerdos entre los científicos rusos y un equipo de científicos estadounidenses que había ido a colaborar con ellos. Por este motivo, en septiembre de 1992 el Dr. Pavel Ivanov llevó al laboratorio de Peter Gill del British Forensic Science Service nueve muestras de huesos. Gill y su colega David Werrett habían sido coautores del primer artículo publicado sobre ese tema por Alec Jeffreys y a partir de entonces crearon el British Forensic Science Service, el primer laboratorio del Reino Unido para el análisis de las huellas del ADN.

Gill había desarrollado un método de análisis de la huella genética utilizando ADN mitocondrial, que como vimos en el estudio del hombre de Neandertal reporta numerosas ventajas cuando se trata de estudiar ADN antiguo o difícil de obtener, pues es mucho más abundante que el ADN cromosómico contenido en el núcleo.

La primera tarea de Gill e Ivanov fue la delicada labor de extraer ambos ADN, nuclear y mitocondrial, de las muestras de huesos. Los análisis mostraron que cinco de los cuerpos eran parientes y que tres de ellos pertenecían a tres

hermanas. Pero ¿eran estos realmente los huesos de los Romanov? Por lo menos en el caso de la emperatriz Alejandra se podía obtener una respuesta, mediante la comparación de la huella del ADNmt de los huesos que se sospechaba que eran los suyos con una huella del ADNmt de su sobrino nieto el príncipe Felipe, duque de Edimburgo. Las huellas de ambos coincidían.



Encontrar un pariente para el zar fue bastante más difícil. El cuerpo del gran duque Georgij Romanov, su hermano pequeño, yacía en un exquisito sarcófago de mármol demasiadopreciado para ser abierto. El sobrino del zar se negó a colaborar, porque todavía estaba resentido por la negativa del gobierno británico a conceder asilo a su familia al comienzo de la Revolución. Se sabía que en Japón se conservaba un pañuelo manchado de sangre que el zar utilizó cuando en 1892 fue atacado por un asesino empuñando una espada. Gill e Ivanov consiguieron un borde del pañuelo pero lo que encontraron fue que, al cabo de todos esos años, la reliquia estaba tan contaminada con otros ADN que se había quedado inutilizada. Hasta que no localizaron a dos parientes lejanos no pudieron confirmar que la huella del ADNmt era la del zar.

Pero el análisis tenía reservada una sorpresa más: las secuencias del ADNmt del supuesto zar y de sus parientes actuales eran similares pero no idénticas. Concretamente, en la posición 16.169, donde el ADNmt del zar tenía una C, en el de sus dos parientes se encontró una T. Un análisis posterior reveló aún más complicaciones. El ADN mitocondrial del zar era en realidad la mezcla de dos tipos, C y T. Esta situación poco común se denomina «heteroplasmia» —la coexistencia de uno o más tipos de ADNmt en un mismo individuo—.

Pocos años después la investigación de todos, excepto la de los más comprometidos con la teoría de la conspiración, se vio recompensada. El gobierno ruso aceptó finalmente abrir el sarcófago para proporcionar a Ivanov una muestra de tejido de Georgij Romanov, el hermano del zar. La mitocondria del gran duque reveló la misma heteroplasmia que la encontrada en los huesos procedentes del bosque. Aquellos eran, sin lugar a dudas, los huesos del zar. En 1998, ochenta años después de que los Romanov fueran ejecutados, los restos del zar Nicolas II y de sus ocho familiares y sirvientes fueron por fin enterrados en la catedral de San Petersburgo.

¿Y qué había ocurrido con la legendaria Anastasia, cuyo esqueleto nunca se encontró en aquella fosa del bosque? No le han faltado pretendientes al linaje de los Romanov, y entre todos ellos nadie ha sido tan perseverante como una tal Anna Anderson, que durante toda su vida proclamó que ella era la gran duquesa desaparecida. En 1920 lo había reivindicado por vez primera, y continuó haciéndolo hasta convertirse en la protagonista de muchos libros y de la película Anastasia, interpretada por Ingrid Bergman, en la que se consideraba que era sin duda la gran duquesa. Cuando Anderson murió en 1984, su identidad seguía siendo discutida. Pero para entonces ya había medios que permitirían resolver las

reclamaciones y contra reclamaciones de sus adeptos y de sus críticos, que no cesaban.



La demandante Anna Anderson en 1955, e Ingrid Bergman en el papel principal de Anastasia (1956), la película basada en las pretensiones de Anderson.

Anna Manahan (nombre de casada de Anna Anderson) había sido incinerada, lo que hacía imposible recuperar tejido alguno de sus restos. Pero se descubrió una fuente alternativa para conseguir su ADN: en agosto de 1970, se había sometido a una operación urgente de cirugía abdominal en el Hospital Martha Jefferson de Charlottesville, en Virginia. El tejido extraído en la operación se había enviado al laboratorio de anatomía patológica, donde había sido preparado para su análisis microscópico y donde seguía archivado veinticuatro años después. Hubo que pasar por una serie de juicios bizantinos para conseguir acceso a la muestra, pero al final Peter Gill viajó a Charlottesville en junio de 1994 y volvió con un pequeño fragmento, bien conservado, de Anna Manahan.

Los resultados fueron claros y meridianos. Anna Anderson no tenía ningún parentesco ni con el zar Nicolás II ni con la emperatriz Alejandra. Cualquier controversia restante quedó zanjada en 2007 cuando unos arqueólogos aficionados descubrieron fragmentos de huesos y dientes a poca distancia de la fosa. El análisis de ADN demostró irrefutablemente que se trataba de los dos niños Romanov desaparecidos, Alexei y su hermana.

Puede que la Casa Windsor interpretara un papel secundario en la resolución de la identidad de sus primos rusos, pero la toma de huellas de ADN ha resuelto más recientemente un misterio histórico ancestral relacionado con una familia real británica aún más antigua. La saga se centra, convenientemente, en unos restos descubiertos en Leicester, a un tiro de piedra del laboratorio de sir Alec Jeffreys.

El 22 de agosto de 1485, los ejércitos del rey Ricardo III, de treinta y dos años, y Enrique Tudor se enfrentaron en la batalla de Bosworth, en Leicestershire. El rey Ricardo, de la dinastía Plantagenet, fue asesinado —se trata del último rey inglés muerto en una batalla— y su cuerpo regresó a Leicester, donde fue entregado a unos frailes franciscanos en la iglesia de Greyfriars. Pero después de que el rey Enrique VIII disolviera los monasterios en 1538, el paradero del lugar de descanso de Ricardo III cayó en el olvido.

Esa fue la situación durante casi quinientos años, hasta que un equipo de genetistas, arqueólogos, historiadores y otros académicos de la Universidad de Leicester y de la Sociedad Ricardo III reanudaron la búsqueda. En agosto de 2012, se inició una excavación en un aparcamiento situado en la sección de Greyfriars de Leicester, con la esperanza de desenterrar el convento. Las

posibilidades de identificar los restos del último rey Plantagenet se consideraron remotas. Sin embargo, después de dos semanas de excavación, Jo Appleby descubrió un cráneo con cicatrices de batalla en él. El esqueleto incluía una pieza de hierro oxidado alojada entre dos vértebras, y la columna vertebral tenía una distintiva forma de S, en consonancia con la postura típica de jorobado de Ricardo III. Los excavadores contaban lo siguiente sobre esa tarde histórica: «Finalmente, con la puesta de sol, la furgoneta está ya cargada, las puertas cerradas, y los restos mortales de Ricardo III se despidieron de la iglesia de Greyfriars después de haber permanecido imperturbado quinientos veintisiete años»[\[14\]](#).



Los restos de un disgustado rey Ricardo III fueron exhumados de un aparcamiento de Leicester. El análisis de ADN certificó la identificación del último rey de la dinastía Plantagenet.
Universidad de Leicester.

A pesar de la cantidad de pruebas circunstanciales —la ubicación, la escoliosis espinal, las heridas de guerra, las pruebas de datación por carbono—, solo las pruebas de ADN confirmarían la identidad de los restos. Dirigió la investigación, centrada en el ADN más abundante de las mitocondrias y del cromosoma Y, el genetista Turi King. Se compararon muestras de ADN mitocondrial con dos parientes vivos, unas veinte generaciones después de Ricardo III —descendientes de la hermana mayor del rey, Ana de York— y la comparación reveló una coincidencia perfecta del genoma completo en un caso y un solo cambio de base en el otro. Según King y sus colegas, la combinación de pruebas fue «abrumadora»[\[15\]](#). Pero con la resolución de un enigma histórico, el equipo de Leicester abrió involuntariamente otro. El análisis del cromosoma Y con los de los parientes varones vivos no mostró ninguna coincidencia, lo que indicaba la existencia de una paternidad falsa en algún lugar de las veinte generaciones intermedias, cosa que no sorprendió a casi nadie.

El 26 de marzo de 2015, los restos del rey Ricardo volvieron a enterrarse con toda la debida pompa en una atestada catedral de Leicester. En lo que constituye un detalle digno de Hollywood, el actor Benedict Cumberbatch, pariente lejano de Ricardo III, leyó un poema titulado «Grant me the carving of my name». En la congregación se encontraba Wendy Duldig, la decimoséptima sobrina nieta del rey, y quien había proporcionado la majestuosa coincidencia mitocondrial, con lágrimas en los ojos.

Puede que el destino de los monarcas rusos y británicos sea material para un cuento de hadas y que a la mayoría nos resulte muy lejano; pero la huella del ADN se aplica habitualmente en hechos terribles y muy dolorosos, que nos resultan mucho más cercanos. Una de las tareas más espantosas a la que se enfrentan los investigadores después de una catástrofe violenta, como puede ser un accidente de avión, es la identificación de los cadáveres. La ley exige que se realice por diversas razones, entre ellas para poder obtener un certificado de defunción. Y nadie debería infravalorar la tremenda necesidad emocional que las familias tienen de enterrar a sus seres queridos en una ceremonia adecuada; para muchos de nosotros, el respeto a los muertos exige la recuperación de sus restos, por muy fragmentados que estén, y esa tarea depende de una identificación efectiva.

En 1972, un avión militar estadounidense supuestamente pilotado por Michael Blassie fue derribado en la batalla de An Loc, en Vietnam. Se recogieron restos humanos en el lugar donde se estrelló el avión, pero un examen forense inadecuado, realizado en 1978 y basado en el grupo sanguíneo y en el análisis de los huesos, indicó que estos no pertenecían a Blassie. Los huesos anónimos se denominaron «X-26, Caso 1853» y fueron enterrados en la tumba del soldado desconocido del Cementerio Nacional de Arlington, en una solemne ceremonia a la que asistió el presidente Reagan. En 1994, CBS News recogió una historia escrita por Ted Sampley en el *Veteran Dispatch*, en la que reivindicaba que X-26 era Blassie. Una posterior investigación de la CBS descubrió pruebas que corroboraban la pretensión de Sampley, y la familia de Blassie pidió al Ministerio de Defensa que se examinasen dichas pruebas. La huella del ADN mitocondrial de los huesos desconocidos coincidió entonces con las de la madre y la hermana de Blassie. Blassie volvió a Saint Louis veinte años después de su muerte. De pie, al lado de su tumba, su madre pudo decir: «Mi hijo está en casa. Mi hijo está por fin en casa»[\[16\]](#).

El Ministerio de Defensa creó entonces el Armed Forces Repository of Specimen Samples for the Identification of Remains (Depósito de muestras de las Fuerzas Armadas para la identificación de restos humanos). A todos los nuevos miembros del ejército, tanto a los que están en activo como a los reservistas, se les toma muestras de sangre y se aísla su ADN. En marzo del año 2001, el depósito contenía más de tres millones de muestras.

En septiembre de 2001, iba de camino a mi despacho cuando escuché que un avión se había estrellado contra una de las Torres Gemelas. Como muchos otros, en principio pensé que se trataba de un accidente —cualquier otra cosa era impensable—. Pero enseguida, cuando el segundo avión chocó contra la otra torre, quedó claro que se había perpetrado un acto criminal de la peor especie contra miles de personas inocentes. Nadie que viese aquel día las imágenes de la gente asomada a las ventanas o lanzándose a la muerte, podrá olvidarlas. Y ni en el tranquilo campus del Laboratorio de Cold Spring Harbor, a cuarenta y cinco kilómetros de Manhattan, nos libramos del dolor inmediato que provocó la tragedia: dos personas que trabajan allí perdieron un hijo ese día.

Se calcula que fallecieron 2.753 personas, un número extraordinariamente bajo, teniendo en cuenta que en el momento del ataque podía haber cincuenta mil personas en las torres. A pesar de todo, en una catástrofe de esa magnitud no se espera que aparezcan muchos cuerpos intactos, ni mucho menos vivos. Por eso la búsqueda de supervivientes se transformó de manera trágicamente

inevitable en la búsqueda de restos: un millón de toneladas de acero destrozado, hormigón pulverizado y cristales rotos fue revisado para encontrar cualquier resto humano que pudiera contener. Se recogieron unos veinte mil restos que se trasladaron a veinte camiones refrigerados, situados en las cercanías de las dependencias de los médicos forenses. Durante este hercúleo esfuerzo forense, se realizaron muchas identificaciones gracias a los registros dentales y a las huellas dactilares convencionales. Pero a medida que se resolvían los casos más sencillos, el grueso del trabajo se trasladó a los análisis de ADN. Los familiares aportaron muestras de su propia sangre u objetos de los fallecidos como cepillos de dientes o peines, cualquier posesión que pudiera tener aunque sea unas pocas células de su dueño de las que extraer el ADN, para compararlo con las huellas genéticas recogidas en el lugar. La tarea de analizar las huellas del ADN recayó en Myriad Genetics, de Salt Lake City, y en Celera Genomics, dos empresas acostumbradas a analizar ADN a gran escala. Pero incluso con la tecnología más avanzada, es un proceso lento y laborioso.

En marzo de 2015, la familia de Matthew Yarnell, un banquero que se encontraba en el piso 97 de la torre sur, recibió la noticia de que finalmente se había realizado una identificación positiva de sus restos. Para la madre de Matthew significó un muy necesario cierre, pero los restos de más de mil cien víctimas permanecen sin identificar.

Un anhelo propio del ser humano es conocer quiénes fueron sus antepasados: quiénes eran y de dónde procedían. En Estados Unidos, una nación construida por generaciones y generaciones de inmigrantes, esa curiosidad es especialmente notable. En los últimos años la locura genealógica se ha visto agudizada por internet, que además nos da una medida informal de las dimensiones del fenómeno: una búsqueda en Google de la palabra «genealogía» proporciona más de ciento cincuenta millones de resultados. Mediante la comparación de la huella genética de los individuos, el ADN hace posible el tipo de investigación genealógica muy específica como la que Gill e Ivanov llevaron a cabo para descubrir, por ejemplo, la relación de Anna Anderson con los Romanov (ninguna). Pero los árboles genealógicos también se pueden elaborar de una manera mucho más amplia, encontrando conexiones al comparar la huella del ADN de un individuo con las de una población completa.

En Oxford, Brian Sykes utilizó el ADN para ahondar en su propia historia genética. Sabiendo que los apellidos y el cromosoma Y se transmiten por línea masculina, supuso que todos los hombres que tuvieran el mismo apellido deberían también tener el mismo cromosoma Y —el perteneciente al primer

hombre que llevó ese apellido—. Por supuesto, este ligamiento del cromosoma Y con el apellido se rompe si ese apellido surge de forma independiente más de una vez, si el hombre cambia el apellido familiar por una u otra razón, o si muchos niños toman el apellido de un hombre que no es su padre biológico (un chaval engendrado en secreto, digamos por el lechero, seguramente terminará con el apellido del marido de su madre).

Después de contactar con doscientos sesenta y nueve hombres apellidados Sykes, el profesor Sykes consiguió recoger cuarenta y ocho muestras para analizar. Encontró que alrededor del 50 por ciento de los cromosomas Y eran idénticos a su propio cromosoma «Sykes»; el resto mostraba evidencias de deslices conyugales por parte de más de una señora Sykes en generaciones anteriores. Como el origen del nombre está documentado y puede datarse en alrededor de setecientos años antes, es posible detallar la proporción de infidelidades por generación. La media es de un respetable 1 por ciento, lo que sugiere que el 99 por ciento de las esposas Sykes de cada generación resistieron a la tentación extramatrimonial.

Cuando Sykes creó su empresa, Oxford Ancestors, para ofrecer al mercado la posibilidad de averiguar la huella genética, uno de sus primeros clientes fue la Asociación Genealógica John Clough, cuyos miembros rastrearon a sus antepasados hasta encontrar a un británico del mismo apellido que había emigrado a Massachussets en 1635. La asociación incluso sabía que un antepasado de este, Richard, del linaje galés de la familia, había sido nombrado caballero por sus hazañas en las Cruzadas a Tierra Santa. Sin embargo, lo que les faltaba era la prueba histórica que ligase sus familias con las del otro lado del Atlántico. La empresa de Sykes analizó el ADN del cromosoma Y de los Clough de Massachussets y de un varón descendiente directo de sir Richard; los dos eran idénticos, lo que reivindicó a la rama de Massachussets. Pero no todos los Clough estadounidenses tuvieron tanta fortuna; los miembros de la Asociación de Alabama y de Carolina del Norte resultaron no tener ninguna relación ni con sir Richard ni con los Clough de Massachussets.

Hoy, los sitios web de las actuales empresas de búsqueda de la ascendencia genética personal como 23andMe y Ancestry.com están repletos de historias increíbles de gente que encuentra a parientes perdidos hace mucho tiempo: hermanos, padres, primos e hijos. Ancestry.com ofrece un servicio que promete desvelar los antepasados del cliente hasta tan atrás como el siglo XVIII simplemente a partir de una muestra de ADN.

En cualquier típico programa diurno de entrevistas estadounidense, como los que

presentan Maury Povich o Jerry Springer, se ve a chicas y chicos que parecen estar nerviosos. El presentador abre un sobre, mira a la pareja de manera significativa y entonces lee lo que pone en la nota. La mujer se tapa la cara con las manos y se echa a llorar, mientras que el hombre salta por los aires levantando el puño. Otras veces, es la mujer la que salta señalando triunfante al hombre que se queda cabizbajo en su asiento, con los hombros agachados. En ambos casos, lo que hemos visto es una de las aplicaciones más estrafalarias de la huella del ADN. Lo último en «infoentretenimiento».

Los programas de televisión de sobremesa pueden frivolizar sobre el tema, pero las pruebas de paternidad son un asunto muy serio y que tiene una larga tradición. Desde los comienzos de la historia de la humanidad, una buena parte de la vida de un individuo —su realidad psicológica, social y legal— ha dependido de la identidad de su padre. Por eso es natural que, desde que se desarrollaron las técnicas genéticas que permiten distinguir a unos individuos de otros, la ciencia las haya puesto al servicio del examen de la paternidad. Hasta el advenimiento de la genética molecular, la sangre era lo más científico que había para examinar la paternidad. Los patrones de herencia son fiables y están muy claros, pero al haber solo unos cuantos grupos sanguíneos, su poder de discriminación es reducido. Desde un punto de vista práctico, la determinación del grupo sanguíneo tiene una función limitada a la hora de eliminar una acusación equivocada de paternidad y nunca puede aportar una afirmación definitiva sobre quién es el verdadero padre. Si nuestros grupos sanguíneos no son compatibles, es seguro que no soy tu padre; pero si lo son, no significa que sí lo sea con toda certeza —también podrían serlo todos los hombres que tienen el mismo grupo sanguíneo que yo—. Si se utilizan otros marcadores del grupo sanguíneo además de los bien conocidos ABO, se incrementa el poder de resolución de este tipo de prueba, pero de ningún modo se puede equiparar a la fuerza estadística del uso de los STR. Una técnica para determinar la huella genética basada en los STR sí puede demostrar fehacientemente la paternidad.

La tecnología de la genotipificación ha avanzado tan deprisa que las empresas que ofrecen pruebas de paternidad por correo son negocios florecientes. En algunas ciudades existen letreros enormes anunciando un servicio local de pruebas de paternidad con la poco sutil frase «¿Quién es el padre?». Por cierta cantidad, esas empresas te enviarán por correo un paquete para tomar muestras de ADN, que contiene una torunda con la que frotar el interior de la mejilla para que se desprendan células de su interior. Las muestras se envían por correo al laboratorio donde extraerán el ADN.



Who's The Daddy?

DNA Paternity Testing

BRT Laboratories, Inc.

400 W. Franklin Street 410-225-9595

¿Quién es el padre? Prueba de paternidad mediante el ADN Laboratorios BRT Inc.

El ADN del niño se compara con el de la madre, y los STR presentes en el niño pero no en la madre se supondrán procedentes del padre, quien quiera que este sea. Si la huella del presunto padre no tiene ninguna de esas repeticiones, su paternidad queda descartada. Si no falta ninguna repetición, su número nos permitirá cuantificar la posibilidad de que la equiparación sea definitiva mediante el llamado índice de paternidad (IP). Este mide las posibilidades de que un hombre distinto al padre real haya contribuido con un STR en particular, y varía de acuerdo con la frecuencia con la que un STR concreto se presenta en la población. Los IP para todos los STR se multiplican y el resultado es el índice combinado de paternidad.

Por supuesto, muchas de las pruebas de paternidad se manejan con extrema discreción (a menos que estés en un programa televisivo); pero hace poco una prueba de paternidad dio pie a muchos titulares de periódico, por el interés histórico que tenía el presunto padre. Se sospechaba desde hacía tiempo que Thomas Jefferson, el tercer presidente de Estados Unidos y autor principal de la Declaración de Independencia, fue algo más que uno de los padres fundadores:

siempre se dijo que había tenido uno o más hijos de su esclava Sally Hemings. La primera acusación se hizo en 1802, justo doce años después del nacimiento de un niño, Tom, que luego tomó el apellido de uno de sus dueños, Woodson. Por otro lado, todo el mundo notó que el último hijo de Hemings, Eston, tenía un gran parecido con Jefferson. El ADN estaba destinado a poner las cosas en su sitio.

Jefferson no tuvo descendientes varones legítimos por lo que era imposible determinar los marcadores de su cromosoma Y. En lugar de eso, los investigadores tomaron muestras de ADN de los descendientes de un tío paterno de Jefferson, Field Jefferson (cuyo cromosoma Y habría sido idéntico al del presidente), y lo compararon con las muestras de los descendientes varones de Tom y Eston. Los resultados revelaron que había una huella Jefferson característica en el cromosoma Y, pero no la encontraron en los descendientes de Tom Woodson. La reputación de Jefferson había esquivado esa bala. Sin embargo, en los descendientes de Eston Hemings la firma del cromosoma Y jeffersoniano aparecía firme y clara. Pero lo que el ADN no puede confirmar por completo es el origen de ese cromosoma. No se puede decir con total certeza si el padre de Eston era Thomas Jefferson o algún otro varón del linaje Jefferson que tuviera también acceso a Sally Hemings. Lo cierto es que algunas sospechas recayeron sobre Isham Jefferson, el sobrino del presidente.

Siglos de respeto nacional no parecen, pues, proteger contra la información que el ADN es capaz de revelar. Ni tampoco parece que puedan proteger la fama o el dinero. Cuando la modelo brasileña Luciana Morad proclamó que Mick Jagger era el padre de su hijo (a quien ella llamó Lucas Morad Jagger), el Rolling Stone lo negó y pidió una prueba de paternidad. Quizá lo que Jagger estaba haciendo era echarse un farol, esperando que la amenaza del desenlace forense debilitaría el arrojo de la señora Morad y esta se decidiera finalmente a retirar la alegación. Pero no lo hizo. Las pruebas dieron positivas y Jagger se vio obligado legalmente a contribuir a la educación de su hijo. También Boris Becker se vio sometido a la prueba de paternidad de una niña nacida de la modelo rusa Angela Ermakova. La prensa sensacionalista vio el cielo abierto con las historias que la estrella del tenis contó de que se creía víctima de un chantaje organizado por las mafias rusas —los detalles escabrosos de cómo se suponía que se había perpetrado todo, mejor los dejamos para las páginas de ese tipo de prensa—. Valga decir que cuando se tuvieron los resultados de la prueba del ADN el fanfarrón Becker reconoció lo que había hecho y prometió mantener a su hija biológica.

En 2007, el actor Eddie Murphy reconoció ser el padre biológico de Angel Brown, la hija de Melanie Brown, más conocida como Mel B., la Spice Girl

atrevida. Por otro lado, las pruebas de ADN han acabado con una gran cantidad de casos falsos de paternidad entre los famosos, como los que implicaron falsamente a Keanu Reeves y Tiger Woods.

La huella del ADN se ha utilizado también para identificar a los parientes biológicos de un niño en casos moralmente bastante más edificantes que los de los señores Jagger y Becker. En Argentina, entre los años 1975 y 1983, quince mil personas fueron eliminadas sigilosamente por sostener opiniones que desagradaban a la Junta Militar que gobernaba el país. Muchos de los hijos de los «desaparecidos» fueron llevados a orfanatos o fueron adoptados de forma ilegal por militares. Habiendo perdido a sus hijos por culpa del régimen, las madres de los desaparecidos decidieron ponerse a buscar a los hijos de sus hijos, es decir, a sus nietos. Las Abuelas de plaza de Mayo atrajeron la atención de todo el país concentrándose todos los jueves en la céntrica plaza de Mayo de Buenos Aires. Y hasta hoy continúan buscando. Cuando se localiza a alguno de los niños, se pueden utilizar los métodos de huella genética para determinar con quién está emparentado. Desde el año 1984, Mary-Claire King —a quien ya hemos visto intentando resolver otro tipo de parentescos, el de los humanos con los chimpancés— ha proporcionado a las Abuelas de plaza de Mayo los análisis genéticos necesarios para reunir familias apartadas por ocho años de un gobierno de pesadilla.

La huella del ADN ha recorrido un largo camino desde sus primeras aplicaciones forenses. Hoy es un elemento esencial de nuestra cultura, un producto de consumo para el que tiene curiosidad genealógica; una ratonera en el continuo espectáculo de «te pillé» al que jugamos con los famosos y con la gente corriente que lo único que quiere es salir en la televisión. Pero su aplicación más seria sigue siendo la que tiene que ver con cuestiones legales relacionadas con la vida o la muerte. Estados Unidos es la única nación del mundo occidental que todavía impone la pena de muerte. Entre 1976, cuando el Tribunal Supremo reinstauró la pena de muerte después de un paréntesis de diez años, y el año 2015, han sido ejecutados más de mil cuatrocientos condenados. Y en abril de 2015, había más de tres mil presos en el corredor de la muerte. Con esos datos como telón de fondo es como hay que entender el trabajo de Innocence Project y de sus fundadores, Barry Scheck y Peter Neufeld, ambos entre los primeros y más firmes críticos de la huella del ADN o, por lo menos, de cómo se realizaba en un principio. Muy pronto Scheck, Neufeld y otros abogados defensores se dieron cuenta de que la tecnología forense a la que se oponían era en realidad una potente herramienta para la justicia, de hecho más apta para exculpar a un

inocente que para condenar a un culpable. Probar la inocencia solo requiere demostrar que la huella del ADN del acusado no coincide del todo con la del ADN recogido en el lugar del crimen; probar la culpabilidad, por el contrario, requiere demostrar estadísticamente que las probabilidades de que otra persona distinta al acusado tenga la misma huella genética son despreciables.

Hasta marzo del año 2017, el trabajo de los abogados y estudiantes de Innocence Projects (ahora existe una red con base en las facultades de Derecho de todo el país) ha llevado a la absolución de trescientos cuarenta y nueve individuos injustamente condenados. En Illinois, seis sentencias erróneas acabaron en condenas a la pena de muerte, lo que llevó al entonces gobernador George Ryan a imponer en el estado una moratoria indefinida de las ejecuciones —un paso importante y políticamente peligroso teniendo en cuenta el apoyo que tienen aquellas medidas paliativas relacionadas con la ley y el orden como puede ser la pena de muerte—. Además, Ryan organizó una comisión especial para revisar la forma en que se habían llevado los casos con resultado de pena capital: el informe de esa comisión, publicado en abril de 2002, sugería, entre otras poderosas recomendaciones, que se debía facilitar el examen del ADN a todos los acusados y condenados en el sistema de justicia penal del Estado.

De ningún modo el examen del ADN de los que insisten en su inocencia lleva siempre a dar un vuelco a las sentencias. James Hanratty fue condenado por uno de los asesinatos más notorios del siglo xx en Gran Bretaña. Asaltó a una pareja joven, mató al hombre de un disparo y violó a la joven antes de dispararle cinco veces para matarla. A pesar de su insistencia de que cuando ocurrió el crimen él se hallaba en un lugar muy alejado, Hanratty fue declarado culpable y sentenciado a la horca. En 1962, se convirtió en uno de los últimos criminales ejecutados en Gran Bretaña.



• This is my son.
JAMES HARRATTY
murdered by the state
for the A.G. murder
•

ELEVEN WITNESSES SWEAR HE
WAS IN RHYLL, 200 MILES AWAY
WHEN THE CRIME WAS COMMITTED.

*I DEMAND A
PUBLIC INQUIRY* *AND JUSTICE
TO BE DONE*

La cruzada solitaria y al final desamparada de un padre: la larga campaña por limpiar el nombre de James Hanratty se vio dificultada por la prueba del ADN.

Hanratty murió proclamando su inocencia y su familia llevó a cabo una campaña póstuma para limpiar su nombre. Sus esfuerzos hicieron que se convirtiera en un caso célebre: consiguieron que las autoridades extrajeran ADN de la ropa interior de la víctima, que estaba manchada de semen y del pañuelo con el que el agresor se había cubierto el rostro. Las dos muestras se compararon con la huella del ADN del hermano y de la madre de Hanratty. Para su desolación, se determinó que el ADN del escenario del crimen procedía sin duda de un miembro de la familia Hanratty. Sin darse por satisfechos, los Hanratty consiguieron en el año 2000 exhumar el cuerpo de la oveja negra de la familia para tomar muestras de tejidos de las que extraer el ADN. Ese análisis más directo mostró inequívocamente que el ADN de la ropa interior y el del pañuelo eran de Hanratty. Al final, la familia, agarrándose a un clavo ardiendo, argumentó, a la luz del éxito reciente de la defensa de Simpson, que las fuentes de las muestras no se habían manejado correctamente y que, por lo tanto, se habían contaminado. Pero el presidente del Tribunal Supremo demostró ser menos influenciado que el jurado de Simpson. Rechazó la alegación sin pensarlo dos veces: «La prueba del ADN establece que sin lugar a dudas James Hanratty era el asesino»[\[17\]](#).

Normalmente, la negativa a reabrir un caso suele proceder del fiscal. Es comprensible que este se muestre reticente a ver cómo, después del juicio, se escudriña una condena ganada a duras penas. Pero a veces esa rigidez puede ser contraproducente, y del mismo modo que los fiscales han entendido que la evidencia genética puede demostrar la falsedad de una alegación, deberían también admitir que el ADN puede ser la mejor manera de hacer que alguien se calle de una vez. El ejemplo de Benjamin LaGuer ilustra bien este punto. Sentenciado en 1984 a cadena perpetua por una violación ocurrida en Leominster Massachussets, nunca dejó de proclamar su inocencia. Igual que Hanratty, atrajo a un séquito de ricos y famosos simpatizantes, que en el año 2001 organizaron y pagaron todo para que se analizaran las muestras de ADN. Los resultados seguramente les sorprendieron a todos ellos: LaGuer era el violador. Es fácil imaginar que un hombre que se enfrenta a cadena perpetua piense que no tiene nada que perder presentando una demanda de ese tipo. Pero, curiosamente fue la Oficina del Fiscal la que durante dos años se negó a aceptar que se hiciera el análisis de la huella del ADN. Como señaló un editorial del periódico *St. Petersburg Times*, «A posteriori, el fiscal no debería haber perdido

tanto tiempo discutiendo y podría haberse dado el gustazo de decir “ya lo decía yo” mucho antes, si hubiera consentido inicialmente que se realizara el análisis de ADN»[\[18\]](#).

Los defensores de las libertades civiles siempre objetarán la libre aplicación de la huella del ADN en el conjunto de la sociedad. Pero es difícil argumentar en contra de la utilidad social que puede aportar la aplicación de esa tecnología sobre aquellos que, por una u otra razón, han pasado por el sistema judicial, ya que hay bastantes probabilidades de que, por desgracia, quienes pasan una vez vuelvan a pasar otra. Los datos criminológicos indican que es muy probable que los condenados por delitos menores cometan posteriormente delitos más serios. El 12 por ciento de las agresiones sexuales en Florida y el 28 por ciento de los homicidios han sido relacionados con individuos previamente condenados por robo. Y esos patrones de reincidencia se detectan también entre los delincuentes de guante blanco: de veintidós personas condenadas por falsificación en Virginia, a diez de ellos se les vinculó con asesinatos y agresiones sexuales gracias a la huella del ADN.

Se sigue intentando ampliar las bases de datos de ADN. La primera base de datos nacional de ADN fue creada por el Reino Unido en 1995. Hasta julio de 2014, esta base de datos británica contenía más de cuatro millones novecientos mil perfiles, en torno al 8 por ciento de la población británica. En Inglaterra y Gales, la policía puede conservar las muestras de ADN tomadas de acusados aun si posteriormente son absueltos, y de individuos a los que se arresta pero contra los que no se presentan cargos después. (En Escocia las muestras de ADN deben destruirse si no se hace ninguna acusación al sospechoso o si es absuelto.) En Estados Unidos, diecinueve estados recogen actualmente muestras de ADN de todos los delincuentes, no solo de los que están implicados en delitos violentos.

Yo creo que todo el mundo debería proporcionar una muestra de ADN. No es que yo sea insensible al temor acerca de cómo la información genética puede afectar a la intimidad del individuo o al potencial uso inadecuado que se le puede dar; como he mencionado anteriormente, en mi papel como primer director del Proyecto Genoma Humano, adjudiqué grandes cantidades de dinero a estudiar esas cuestiones en relación con la información genética aplicada a la clínica. Pero la justicia penal es otro asunto. En este caso, mi cálculo es que el beneficio potencial para la sociedad sobrepasa con creces el riesgo de posibles abusos. Y como todos debemos ceder algo para beneficiarnos de vivir en una sociedad libre —y gracias a las revelaciones de Edward Snowden podemos hacernos una idea mejor de hasta qué punto—, sacrificar esa particular forma de anonimato no parece ser un precio excesivo, siempre que las leyes prevean un estricto y lógico control sobre el acceso a las bases de datos. Francamente, la remota posibilidad

de que el Gran Hermano utilice un día mi huella genética para algo turbio, me preocupa bastante menos que la idea de que un criminal peligroso salga en libertad —quizá para solo seguir haciendo el mal— o de que un inocente languidezca en prisión a falta de un sencillo análisis de ADN. La colección de muestras de ADN ayudaría también a acabar con la excesiva discriminación racial que existe en muchas jurisdicciones.

Pero se siguen oyendo objeciones a la recogida generalizada del ADN, lo que a veces ocurre en los lugares más insospechados y lejanos. Desde la ciudad de Nueva York hasta el estado australiano de Tasmania, los legisladores han propuesto que sea obligatorio tomar la huella genética de todos los miembros de la policía. El razonamiento es simple: con el ADN de los policías en el archivo podrán ser excluidos inmediatamente de cualquier delito que puedan estar investigando. Irónicamente, en ambas jurisdicciones las medidas fueron denunciadas por los organismos encargados de velar por el cumplimiento de la ley: aquellos cuyo trabajo se verá sin duda facilitado al disponerse de manera generalizada de las huellas del ADN, no quieren saber nada cuando se trata de su propio ADN. Mi sospecha es que hay cierta irracionalidad en esa postura. Como en la cuestión de los alimentos modificados genéticamente, el ADN tiene un halo de vudú en la imaginación popular, de algo temible, misterioso. No entender las complejidades genéticas hace que se sea susceptible de sugestionarse con las peores teorías conspiradoras y las más angustiosas de las ansiedades. Una vez que todo el mundo entienda estas cuestiones, espero que se desvanezcan las dudas cuando lo que se trata es sacarle el máximo partido a una tecnología beneficiosa, nueva y poderosa.

Barry Scheck y Peter Neufeld lo describieron muy bien en el prólogo de su libro *Actual Innocence*: «El examen del ADN es a la justicia lo que el telescopio a las estrellas; ni una lección de bioquímica, ni una exhibición de las maravillas de las lentes de aumento, sino una manera de ver las cosas como son realmente»[\[19\]](#). ¿Qué hay de malo en ello?

Era muy temprano para que alguien estuviese borracho, y menos aún una señora de mediana edad impecablemente vestida. Pero es verdad que parecía que estaba borracha al andar tambaleándose por la calle, y eso le pareció incluso al policía que estaba de servicio cerca de los juzgados, que le echó una reprimenda por dar la nota. Pero lo cierto es que Leonore Wexler no estaba en absoluto borracha. Empezaba a sucumbir a un destino terrible, un destino que había destruido ante sus ojos a varios de sus familiares más cercanos y que en vano había esperado que a ella le pasase de largo.

Poco tiempo después, en 1968, Milton, exmarido de Wexler, iba a celebrar su sesenta cumpleaños en Los Angeles con sus dos hijas, Alice de veintiséis años y Nancy de veintitrés. Pero la celebración quedó al final relegada porque Milton tuvo que contarle a sus hijas que su madre, que entonces tenía cincuenta y tres años, padecía la enfermedad de Huntington (EH). La enfermedad de Huntington es un trastorno neurológico devastador que causa un deterioro progresivo de la función cerebral, de tal manera que quienes lo sufren van perdiendo su propia identidad y dejan de reconocer a sus seres queridos. También pierden el control de sus brazos y piernas; al principio tienen dificultades para caminar, como era el caso de Leonore, y cuando el deterioro avanza el paciente puede sufrir movimientos espasmódicos involuntarios. No existía un tratamiento curativo, ni tampoco un procedimiento para retrasar el implacable deslizamiento hacia la muerte.

Alice y Nancy recordaron que sus tíos, los tres hermanos de Leonore, habían muerto jóvenes; igual que el padre de Leonore, Abraham Sabin. Empezaron a ver claro que la familia padecía la enfermedad de Huntington. Milton tuvo que enfrentarse a la desagradable tarea de responder a la pregunta más inmediata: ¿qué probabilidades tenían Alice o Nancy de padecerla? «El 50 por ciento»[\[1\]](#), les contestó su padre.

George Huntington fue quien primero identificó la enfermedad. Nacido en una familia de médicos, Huntington creció en East Hampton, Long Island, donde cuando era joven solía acompañar a su padre a las visitas que este hacía a sus

pacientes. Después de terminar Medicina en la Universidad de Columbia, Huntington trabajó unos años en la consulta familiar de Long Island antes de trasladarse a Pomeroy, Ohio. En 1872, presentó un trabajo en la Academia de Medicina Meigs y Mason de Middleport titulado «Sobre la corea». Derivada del término griego para «danza», la palabra «corea» venía siendo utilizada por los médicos desde el siglo XVII para describir las enfermedades que provocaban movimientos espasmódicos en quienes las padecían.

El artículo del joven médico ofreció una descripción magistral de lo que, a partir de entonces, se denominó corea de Huntington y que actualmente se llama enfermedad de Huntington. Incluida la observación de que el trastorno era hereditario: «Cuando uno o los dos progenitores han mostrado síntomas de la enfermedad, uno o más de los hijos sufrirán invariablemente la enfermedad. Nunca se salta una generación para manifestarse de nuevo en la siguiente. Si se ha rendido una vez, nunca vuelve a reclamar sus derechos»[\[2\]](#). En otras palabras, la enfermedad de Huntington es una enfermedad hereditaria dominante. También era evidente que, dado que la enfermedad no se expresa con preferencia en un sexo sobre el otro (es decir, no está vinculada al sexo), el gen en cuestión tiene que residir en uno de los veintidós pares de cromosomas no sexuales (llamado «autosomas»).

Poco se sabía en 1968 de la enfermedad de Huntington aparte de que es hereditaria y de que progresa de manera irreversible, matando las células nerviosas en áreas específicas del cerebro. Milton Wexler organizó la Hereditary Disease Foundation, por un lado para conseguir dinero y por otro para presionar al gobierno para que diera más fondos con los que investigar sobre la enfermedad de Huntington. Su hija Nancy estaba cada vez más implicada en los asuntos de la Fundación. En la década de 1970, cuando quedó claro que solo se avanzaría de verdad si se conseguía entender mejor la genética de la enfermedad, Nancy Wexler empezó a tomar cartas en el asunto.



Nancy Wexler sostiene en brazos a un niño con un caso precoz de la enfermedad de Huntington. Lago Maracaibo, Venezuela.

En las costas del lago Maracaibo, en Venezuela, la incidencia de la enfermedad de Huntington es muy elevada y se suma a la tremenda carga de una pobreza absoluta. En 1979, Wexler empezó a recoger muestras de ADN de los habitantes y a registrar la historia familiar de los individuos con el fin de preparar el árbol genealógico de todas las personas afectadas. Wexler, que se enfrentaba a la posibilidad de desarrollar ella misma la enfermedad en el futuro, se ocupaba de cuidar a gente que vivía en cabañas de madera con techos de hojalata situadas encima de unos postes en las aguas del lago, y que andaban tambaleándose de la misma forma que lo había hecho su madre. La gente con la que trabaja la llama la Catira porque tiene el pelo rubio y largo. Como dice Américo Negrette, su colega venezolano y el científico que informó por primera vez de la incidencia del Huntington en el lago Maracaibo, para Nancy todos ellos son como una familia numerosa y siempre les saluda «sin afectación, sin fingimiento y sin pose alguna. Con una ternura que se escapa de sus ojos»[\[3\]](#).

El fin último de la expedición de Wexler era encontrar el gen responsable de la enfermedad. Pero ¿cómo podrían los árboles genealógicos hechos por ella en Maracaibo ayudar a identificar al culpable? Wexler, como todos los interesados en la genética de las enfermedades, sabía que si quería localizar el gen del Huntington había que hacer en humanos lo que Morgan y sus discípulos habían hecho con la mosca de la fruta medio siglo antes. En la era de la secuenciación del ADN, Wexler y sus colegas podían rastrear los marcadores genéticos a lo largo de todo un árbol genealógico —o, lo que es lo mismo, sondear una serie de cruces genéticos—. Esa revolución se había iniciado un año antes de que Wexler empezase su investigación genealógica. Y como suele pasar en muchos avances científicos la serendipia tuvo también algo que ver.

Un pequeño grupo de becarios de la Universidad de Utah acompañaban a sus supervisores, en lo que se había convertido en un ritual anual, a la estación de esquí de Alta, en la montaña de Wasatch, para charlar sobre sus respectivos proyectos de investigación en unas jornadas de trabajo intensivo (y también, de paso, para esquiar un poco). Tradicionalmente, se invitaba a un par de científicos de renombre de otras instituciones, para que hiciesen un análisis crítico de los datos que presentaban los nerviosos doctorandos. Los invitados en 1978 fueron David Botstein del MIT y Ron Davis de Stanford.

De David Botstein se ha dicho que «tiende a pensar y a hablar demasiado deprisa y, a menudo, hace las dos cosas a la vez»[4]. Ron Davis es un hombre tranquilo y retraído. Aquel mes de abril en Utah, a pesar de sus estilos tan opuestos, Botstein y Davis compartieron un momento que fue casi como una revelación. Mientras escuchaban a uno de los becarios de Mark Skolnick lamentarse de la escasez de marcadores genéticos rastreados en la infructuosa caza de un gen particular de la enfermedad, los ojos de Botstein y Davis se cruzaron de repente, mientras a los dos se les estaba ocurriendo la misma idea. Aunque ambos eran expertos en levaduras, ¡a los dos se les ocurrió la forma de cartografiar genes en humanos! Con las innovadoras técnicas del ADN recombinante se podría realizar en humanos el mismo tipo de análisis genético que había hecho Morgan para estudiar la mosca de la fruta. De hecho, ya se habían utilizado los marcadores de ADN para cartografiar genes en otras especies, pero Botstein y Davis serían los primeros en desarrollar el impresionante potencial de esa técnica en humanos.

La técnica, denominada análisis de los ligamientos genéticos, determina la posición de un gen respecto a la situación de unos marcadores genéticos ya conocidos. El fundamento es simple: sin tener ninguna información, sería difícil encontrar Springfield, Massachusetts, en un mapa de Estados Unidos; pero si te dicen que Springfield está a medio camino entre Nueva York y Boston —dos puntos de referencia registrados en el mapa— será mucho más fácil de localizar. Eso es lo que se intenta hacer mediante el análisis de los ligamientos genéticos: establecer vínculos entre marcadores genéticos conocidos y genes desconocidos (véase el diagrama 19 del cuadernillo de imágenes). Aunque la técnica había funcionado muy bien en la mosca de la fruta, la escasez de marcadores genéticos para los seres humanos había impedido su aplicación en el estudio de las enfermedades hasta que Botstein y Davis se dieron cuenta de que los avances en biología molecular habían resuelto el problema.

Los marcadores de ADN que les llamaron la atención fueron los polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP). Encontramos estos polimorfismos cuando una secuencia de ADN que se corta con una enzima de restricción específica en un individuo se ha modificado de tal modo en otro que ya no se puede cortar con la misma enzima. (Recordemos que la mayor parte de las enzimas de restricción cortan el ADN exclusivamente cuando encuentran una secuencia palíndromo específica.) Esas diferencias aparecen de manera natural en las secuencias de ADN; casi siempre ocurren en el ADN basura, por lo que no tienen un efecto funcional. Pero literalmente hay millones de ellas en todo el genoma.

Después de las jornadas de Alta, Botstein, Davis y Skolnick, junto con Ray

White, que estaba por entonces en la Universidad de Massachussets, se dedicaron a estudiar el concepto de RFLP. En 1980, como resultado de esa colaboración, publicaron un artículo memorable que anunciaba una nueva era en la genética molecular humana. Trazaron un nítido plan en el que mostraban cómo podían utilizarse los marcadores RFLP para generar un mapa de indicadores de todo un cromosoma humano. Botstein y sus colegas calculaban que con ciento cincuenta RFLP distribuidos uniformemente por todo el genoma humano sería suficiente para que los investigadores pudieran señalar los genes mutados que causan una enfermedad. Recogiendo muestras de ADN de grandes familias afectadas por una enfermedad que se extienda a lo largo de varias generaciones, podrían rastrear el patrón hereditario de los RFLP uno detrás de otro, buscando aquellos que señalan la enfermedad en las familias, indicando así la localización aproximada del gen mutado.

En 1983 Helen Donis-Keller (en aquel momento la mujer de David Botstein), creó el Departamento de Genética Humana en Collaborative Research Inc., una empresa situada cerca de Boston. Su objetivo era conseguir un mapa de ligamientos RFLP de todo el genoma humano. El resultado de ese esfuerzo se publicó cuatro años después en un artículo apropiadamente titulado «Mapa genético de ligamientos del genoma humano». El mapa incluía cuatrocientos tres marcadores —muchos más de los estimados originalmente por Botstein— que abarcaban un buen 95 por ciento del genoma. No es que fuera perfecto, había cromosomas que estaban mucho más cubiertos que otros, pero el mapa de Collaborative había probado que una cartografía genética amplia era viable, y eso suponía un avance significativo.

Mientras que los esfuerzos por conseguir un mapa completo del genoma iban tomando cuerpo, David Housman, del MIT, decidió conseguir lo que Botstein había definido como misión imposible en aquel punto de la contienda: localizar el gen de la enfermedad de Huntington. Y puso esa difícil tarea en manos de Jim Gusella, que acababa de terminar la tesis doctoral en su laboratorio. El pesimismo original de Botstein derivaba de la falta de marcadores: los RFLP quedaban muy bien sobre el papel, pero el trabajo de recopilarlos no había hecho más que empezar. En 1982, Gusella tenía solo doce marcadores de ADN. Mientras tanto, Wexler había vuelto al lago Maracaibo para intentar refinar sus árboles genealógicos: encontrar quién estaba casado con quién, los hijos que tenían, quién era primo de quién. El árbol que Wexler consiguió construir para una familia terminó teniendo ¡más de diecisiete mil nombres! Recuerdo una reunión en el Laboratorio de Cold Spring Harbor en octubre de 1982, en la que Gusella presentó sus primeros datos. Ninguno de los cinco primeros marcadores mostraba señal alguna de ligamiento, y yo no pude evitar el pensamiento de que

se había metido a buscar una aguja en un pajar y que todo lo que había conseguido era remover poco más que algunas pajas. Cuando terminó su charla diciendo: «La localización del gen de la enfermedad de Huntington es solo una cuestión de tiempo» yo pensé: «Sí, pero de mucho tiempo».

Pero la fortuna premia a los valientes. Para asombro de Gusella y de todos los demás, el examen del marcador número doce, llamado G8, estaba alineado con la enfermedad de Huntington. Por primera vez el gen de una enfermedad humana había sido localizado en un cromosoma no ligado al sexo y sin que existiese un conocimiento previo de las bases bioquímicas de la enfermedad. De repente se abría una nueva perspectiva científica: daba la impresión de que al final podríamos hacer un análisis riguroso de todos los defectos genéticos que han constituido una plaga para nuestra especie desde el principio de su existencia. Los RFLP habían demostrado ser una herramienta efectiva. Y una vez situado el gen de la enfermedad de Huntington en el extremo del brazo corto del cromosoma 4, era sin duda solo una cuestión de tiempo que las poderosas técnicas de clonación de genes permitiesen el aislamiento del propio gen.

La enfermedad de Huntington asesta su duro golpe en la edad adulta. Pero las enfermedades genéticas que golpean en la infancia tienen un plus de horror, porque afectan a quienes casi no han tenido aún la oportunidad de vivir. Cuando se da un diagnóstico, a menudo es posible predecir con un tremendo dolor cómo será la vida de ese niño. Tal es el caso de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) una enfermedad que acarrea un desgaste muscular progresivo. La distrofia muscular de Duchenne es un trastorno ligado al sexo: la mutación responsable tiene lugar en un gen situado en el cromosoma X. Las mujeres que son portadoras de la mutación en uno de sus cromosomas X, están en general protegidas por la presencia de una versión normal del gen en su otro cromosoma X. Sin embargo, si el cromosoma con el gen mutado es heredado por un hijo varón, el niño desarrollará la distrofia muscular de Duchenne porque no tiene otro cromosoma X que aporte una copia normal del gen. Cuando el niño alcance los cinco años, sus padres empezarán a notar que tiene dificultades para levantarse del suelo o para subir las escaleras. Cuando llegue a los diez, necesitará una silla de ruedas. Seguramente morirá antes de cumplir veinte años o poco después. La DMD no es una enfermedad rara: afecta a uno de cada cinco mil niños.

A finales de la década de 1970, los citogenetistas (que estudian los cromosomas al microscopio) encontraron una anomalía en el brazo corto de uno de los cromosomas X del escasísimo número de chicas que desarrollan la DMD, en una localización denominada Xp21.

Los estudios de ligamiento llevados a cabo por Bob Williamson en la facultad

de Medicina del Hospital de Saint Mary de Londres y su colega Kay Davies confirmaron que se trataba de la región Xp21. Mientras, los genetistas clínicos estaban usando estos RFLP ligados como prueba diagnóstica para averiguar qué miembros de una familia eran portadores de la mutación, incluso antes de su nacimiento. Por ejemplo, cualquier mujer portadora de la mutación DMD tiene un 50 por ciento de posibilidades de que uno de sus hijos varones se vea afectado. Por primera vez, los RFLP ofrecen a su médico la oportunidad de revelarle si el feto tiene posibilidades de verse afectado por la enfermedad.

Este enfoque fue presentado por primera vez en 1978 por Yuet W. Kan y sus colegas en la Universidad de California, en San Francisco, que emplearon los ligamientos de RFLP para diagnosticar a un feto con beta-talasemia. Se toma ADN bien del líquido amniótico, que contiene células fetales, o de una muestra de la placenta —en un procedimiento llamado biopsia de corion o biopsia corial—. En todo caso, el método no tiene una exactitud del 100 por ciento. Como vimos en el capítulo 1, cuando se van formando las células del huevo los pares de cromosomas sufren un proceso de recombinación. Si este intercambio de material genético ocurre entre el marcador RFLP y el gen en cuestión, los resultados se embarullarían. Este grado de imprecisión —en torno a un 5 por ciento de los casos de DMD en fases tempranas— es una consecuencia inevitable de la recombinación. Pero, en el diagnóstico prenatal, la certeza absoluta depende de la identificación del propio gen, no solo de los marcadores ligados a él.

La clave para el aislamiento del gen de la DMD la dio un chico llamado Bruce Bryer, a cuyo brazo corto del cromosoma X le faltaba un fragmento muy grande. El fragmento era tan grande que Bruce tenía otras tres enfermedades genéticas además de la DMD. En 1985, Lou Kunkel, de la facultad de Medicina de Harvard, dedujo que podría utilizar el ADN de Bruce para «pescar» un gen normal del ADN de un chico que no padeciese la enfermedad. Kunkel se dio cuenta de que todo el ADN de Bruce estaría presente en el ADN del chico normal, y que todas las secuencias que este tuviera y Bruce no, serían donde estaría la clave. Utilizando metodología recombinante, Kunkel sustrajo el ADN de Bryer del ADN del chico sano y se quedó con la diferencia, que sería el ADN en el que estaría contenido el gen de la DMD.



Bruce Bryer, en quien la supresión del cromosoma X llevó a la identificación del gen de la enfermedad de Duchenne. Consiguió llevar una vida extraordinariamente normal y llegó a ser un organista acreditado a la edad de 17 años, cuando murió en un accidente de coche.

Tony Monaco, un becario que trabajaba con Kunkel, fue quien cantó bingo: una secuencia denominada pERT87 estaba ausente en cinco de los chicos con la enfermedad de Duchenne que examinaba, lo que indicaba que debía estar muy cerca del gen, o incluso ser parte de este. Para 1987 el grupo de Kunkel había aislado el gen completo. Ya se le podía poner un nombre: distrofina. Durante varios años mantuvo el récord de ser el gen más largo del genoma humano, debido en buena parte a su gran número de intrones largos, hasta que fue batido por un gen que codifica otra proteína muscular, adecuadamente llamada titina⁽²⁴⁾.

El descubrimiento empezó a utilizarse inmediatamente para conseguir un diagnóstico prenatal fiable de la enfermedad de Duchenne. Pero a pesar de las décadas invertidas en la investigación de la función de la distrofina, seguimos estando muy lejos de la capacidad de tratar con eficacia o curar la enfermedad. Esta es la principal frustración inherente a la situación actual: la genética ha permitido identificar y entender la enfermedad, pero, en la mayoría de los casos, no nos permite aún rectificar el fallo genético. Pueden contarse historias similares sobre la enfermedad de Huntington, la fibrosis quística y una larga lista de disfunciones mendelianas. En comparación con el desarrollo de un fármaco, que está destinado a bloquear una diana conocida, el desafío en el tratamiento de las enfermedades genéticas es la necesidad de reemplazar un producto génico faltante (o defectuoso). En el caso de la enfermedad de Duchenne, eso significa encontrar una forma de administrar una proteína grande al músculo.

Como veremos más adelante, algunos de los enfoques genéticos más prometedores para esta enfermedad incluyen la resurrección de un método que una vez pareció condenado al fracaso —la terapia génica—. Los investigadores están experimentando con virus para administrar distrofina —bien en la versión de longitud completa o en versiones mini del gen— a las fibras musculares. Hay otro método que está adaptado a un sector específico de los enfermos de Duchenne que manifiestan una mutación que detiene prematuramente la traducción del ARN mensajero de la distrofina. Empresas de biotecnología como PTC Therapeutics están desarrollando fármacos que habilitan al ribosoma para seguir leyendo más allá de estas falsas señales de detención y producir el mensaje completo y, con ello, la proteína saludable. En 2016, Sarepta Therapeutics obtuvo la aprobación de la FDA para su medicamento Eteplirsén, aunque este se dirige solo a un pequeño porcentaje de pacientes con la

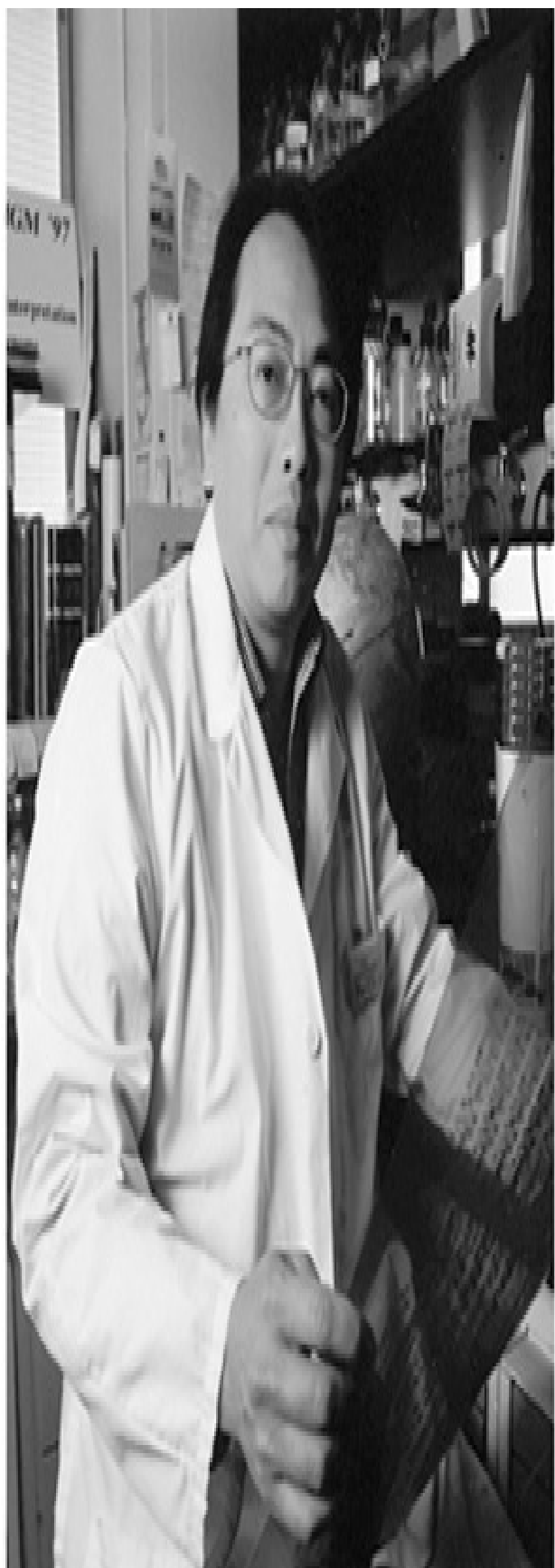
enfermedad de Duchenne y el beneficio clínico no estaba claro. Por último, Kay Davies y sus colegas de la Universidad de Oxford están desarrollando un medio para reemplazar el distrofina faltante mediante el aumento artificial de la expresión de otro gen relacionado llamado utrofina. El enfoque funciona bien en los modelos de ratón con Duchenne y los ensayos clínicos están en marcha.

Quizá la mayor búsqueda intensiva del gen de una enfermedad durante la década de 1980 fue la que se centró en uno de las disfunciones genéticas más extendidas, la fibrosis quística (CF, *cystic fibrosis*). La búsqueda del gen de la fibrosis quística resultó especialmente notable por dos razones: fue la primera vez que una empresa se involucró en la elaboración del mapa del gen responsable de una enfermedad humana, y fue también el primer ejemplo de la brutal competición entre los científicos envueltos en un proyecto de ese tipo.

Los pacientes con fibrosis quística producen un moco espeso que se acumula en los pulmones y que les dificulta la respiración. Las células alineadas en las vías pulmonares no pueden deshacerse del moco, que resulta ser un caldo de cultivo perfecto para las bacterias, produciendo infecciones pulmonares. Antes de la era de los antibióticos estos pacientes tenían una esperanza de vida de diez años, pero hoy en día los índices de supervivencia son sustancialmente mejores, y los enfermos llegan a menudo a la treintena y los cuarenta. La frecuencia de la fibrosis quística es de uno por cada dos mil quinientos individuos entre los descendientes de los europeos del norte. Se trata del resultado de un patrón de herencia recesiva: hay que tener dos versiones del gen mutado para padecer la enfermedad. Hasta uno de cada veinticinco de los individuos descendientes de los europeos del norte son portadores del gen mutado de la fibrosis quística, una proporción sorprendentemente elevada: se ha sugerido que los portadores cuentan con una ventaja selectiva del heterocigoto —similar a la que tienen los portadores de anemia de células falciformes frente a la malaria— frente a enfermedades infecciosas como la tuberculosis o el cólera, que asolaron Europa central entre 1600 y 1700.

Nacido en Shanghai y criado en Hong Kong, Lap-Chee Tsui se trasladó a Estados Unidos en 1974, cuando terminó sus estudios universitarios. Tsui aprendió genética molecular estudiando virus antes de desplazarse en 1981 a Toronto para trabajar en la fibrosis quística, examinando meticulosamente el ADN de familias con fibrosis quística con todos los RFLP que pudiera conseguir. El grupo de Tsui no era el único que perseguía el gen de la fibrosis quística: Bob Williamson, en Londres, lideraba la busca junto con Ray White, en Utah, que tenía acceso a los extensos árboles genealógicos recopilados por la Iglesia

mormona. Ese archivo, el Archivo Ancestral, permite a los miembros de la Iglesia mormona acordar las disposiciones oportunas sobre sus antepasados ya fallecidos que vivieron fuera del redil o que murieron antes de que la Iglesia fuese fundada en 1830. El objetivo es reunir a las familias en la eternidad. Pocas veces las necesidades de la religión y de la genética se han alineado tan felizmente.



Tsui obtuvo el primer éxito, cuando, en 1985, encontró un ligamiento entre uno de los RFLP proporcionados por Collaborative Research y el gen de la fibrosis quística. Williamson y White le pisaban los talones. Se publicaron sendos artículos suyos en *Nature* que revelaban que la localización del gen de la fibrosis quística se había podido reducir hasta el brazo largo del cromosoma 7, y que el marcador más cercano estaba a aproximadamente un millón de bases del propio gen.

Se veía venir que la etapa siguiente iba a ser aún más difícil que la anterior — recordemos que aún faltaban cinco años para que nos embarcáramos en el Proyecto Genoma Humano—. Un millón de pares de bases seguía siendo una distancia enorme para que quienes se dedican a la clonación de genes pudieran recorrerla. Tsui se asoció con Francis Collins, experto en genética molecular, que estaba por entonces en la Universidad de Michigan y que más tarde fue mi sucesor en la dirección del Proyecto Genoma Humano.

Collins había desarrollado técnicas de «saltos» para facilitar la clonación de un gen entre un par de RFLP conocidos. En 1989, después de dos años de trabajo, Tsui y Collins consiguieron identificar a un gen candidato encargado de codificar una proteína de membrana conocida por su importante papel en relación con las glándulas sudoríparas humanas, que en los pacientes de fibrosis quística son disfuncionales. Secuenciar el gen y buscar mutaciones en ambas copias en los pacientes con fibrosis quística arrojó un resultado concluyente: al ADN de la mayoría de los pacientes le faltaba un intervalo de tres pares de bases, lo que provoca la ausencia de tan solo un aminoácido en la gran proteína de la fibrosis quística —lo suficiente para hacer estragos en el plegado natural de la proteína y en su transporte a la membrana celular—. Esta mutación es responsable del 70 por ciento de los casos de fibrosis quística, pero se han tipificado más de otras mil. Esta multiplicidad de variantes dañinas ha complicado enormemente el desarrollo de un método diagnóstico basado en el ADN.

Mientras la comunidad de la genética celebraba la localización y aislamiento del gen de la fibrosis quística, Nancy Wexler, David Housman, Jim Gusella y sus colaboradores seguían luchando por identificar el gen de la enfermedad de Huntington. La extracción del esquivo gen terminó llevando una década y la implicación de un equipo internacional de ciento cincuenta científicos: el consorcio aisló un gen curioso de la región crítica del cromosoma 4 y lo

llamaron *IT15* (*interesting transcript 15*, «transcripción interesante 15»). El gen contenía una secuencia pequeña de triplete, CAG, que se repetía una y otra vez como las repeticiones en tándem cortas (STR) utilizadas para detectar la huella del ADN. Los individuos sanos tienen menos de treinta y cinco CAG consecutivas, pero los pacientes con la enfermedad de Huntington resultaron tener series extendidas de las repeticiones de este triplete. CAG es el código genético (codón) para el aminoácido glutamina. En el caso de los afectados por la enfermedad de Huntington, la proteína codificada por el gen de la enfermedad —la *huntingtina*— contiene glutaminas extras. Con toda probabilidad esta diferencia afecta al comportamiento de la proteína en las células cerebrales, seguramente haciendo que las moléculas se peguen las unas a las otras formando grumos intracelulares, que de algún modo provocan la muerte de la célula. Estas curiosas ampliaciones de las secuencias de repetición de un triplete se han visto involucradas en muchas otras enfermedades neurológicas, entre ellas el síndrome de X frágil y degeneración espinocerebelosa. Pero seguimos sin comprender exactamente por qué las células cerebrales son tan susceptibles a ese tipo de extraña mutación.

Puede resultar deprimente saber que, a pesar del tiempo que costó localizar los genes relacionados con esas tres enfermedades —Huntington, Duchenne y la fibrosis quística—, para los estándares de los genetistas son enfermedades «simples». Hay un gran número de enfermedades causadas por un único gen —la base de datos actual para las enfermedades genéticas incluye varios miles— pero la mayoría son muy raras, y cada una de ellas se da solamente en unas cuantas familias.

Mucho más habituales son las enfermedades «complejas» o «poligénicas», entre las que se encuentran algunas bastante comunes: el asma, la esquizofrenia, la depresión, las malformaciones cardíacas congénitas, la hipertensión, la diabetes y el cáncer. Todas ellas están causadas por la interacción de muchos genes, cada uno de los cuales tiene por sí solo un pequeño efecto. Además, en los trastornos poligénicos es típico que exista una complicación añadida: estos conjuntos de genes que interaccionan entre sí lo que pueden es crear la predisposición a padecer una enfermedad concreta; pero el que esta se desarrolle o no dependerá de factores ambientales. Imagine que tiene un conjunto de genes variables que le predisponen al alcoholismo. Si usted va a ser o no alcohólico dependerá de si se expone al factor ambiental desencadenante, el alcohol. El mismo principio es aplicable al asma: en un verano «bueno», cuando el nivel de esporas y de polen es bajo, un individuo puede no desarrollar los síntomas aunque tenga una predisposición genética para la enfermedad.

La compleja interacción entre los genes y el ambiente resulta más evidente en el cáncer que en ninguna otra enfermedad. Como veremos en el capítulo 14, el cáncer es básicamente una enfermedad genética causada por mutaciones que surgen en varios genes y que resultan en una célula maligna completa. Las mutaciones del cáncer surgen por dos vías. Algunas son hereditarias, todos hemos oído alguna vez la frase «viene de familia» y aunque algunos caracteres que se describen así —el catolicismo es uno de ellos— no son necesariamente hereditarios, algunos tipos de cáncer sí lo son. Muchas de las mutaciones cancerígenas ocurren también en el curso normal de la vida. El ADN puede resultar dañado debido a errores cometidos por las enzimas en la duplicación o replicación de la molécula genética, o como consecuencia de los efectos colaterales de las reacciones químicas normales que tienen lugar en la célula, y otros muchos cánceres ocurren gracias a nuestro propio deseo absurdo de exponernos a carcinógenos como a los rayos ultravioletas del sol o el humo de los cigarrillos. La cuestión es que el ADN puede dañarse con bastante naturalidad, pero nosotros podemos minimizar el daño a través de elecciones sociales y personales informadas.

En 1974 Mary-Claire King (famosa por los humanos/chimpancés y por las Abuelas de la plaza de Mayo argentinas) se trasladó a Berkeley, donde se concentró en buscar el gen responsable del cáncer de mama. Faltaban seis años para la técnica de los ligamientos de RFLP, pero King se puso a recopilar familias en las que algunos de sus miembros hubieran desarrollado cáncer de mama a edades tempranas y en las que también hubiera cáncer de ovarios, basándose en que habría más posibilidades de encontrar un culpable en esos casos. Los agoreros se mostraban convencidos de que el cáncer de mama acusa una influencia ambiental demasiado fuerte para que puedan realizarse análisis genéticos. Sin inmutarse, King continuó refinando sus datos, y en 1988, después de haber analizado más de mil quinientas familias, había compilado las pruebas de la existencia de un gen susceptible al desarrollo de cáncer de mama.

Tras haber completado el análisis de ligamientos en más de cien marcadores de ADN, el mundo de la medicina se quedó sorprendido cuando en 1990 publicó que había encontrado un RFLP ligado al cáncer de mama en el cromosoma 17 de un subgrupo de veintitrés de sus familias con un total de ciento cuarenta y seis casos de cáncer de mama. Siguiendo una sugerencia de uno de sus alumnos, King hizo el revelador descubrimiento de que las familias con edades más tempranas de manifestación del cáncer de mama tenían más posibilidades de heredar el gen susceptible de desarrollarlo. Y hay un gen en la localización cromosomal 17q21 que al mutar aumentaba considerablemente el riesgo de la mujer. El artículo que King publicó en la revista *Science* en 1990 fue el

pistoleto de salida de una carrera para aislar el gen, denominado BRCA1(25) (de *Breast cancer 1*, cáncer de mama 1), y de una controversia inacabable sobre la explotación comercial de los genes.

El aislamiento del gen BRCA1 iba a constituir, en cualquier caso, un acontecimiento de enorme magnitud. King se unió a Francis Collins, que acababa de lograr la identificación del gen de la fibrosis quística. En septiembre de 1992, un miembro de una familia muy grande con múltiples casos de cáncer de mama —a la que llamaremos Anne— le confesó a Bárbara Weber, colaboradora de Collins, que iba a hacerse una mastectomía preventiva, incluso aunque no tenía ningún signo de padecer cáncer. Anne no podía seguir soportando la incertidumbre y prefería dar ese drástico paso preventivo. Sin embargo, a partir del análisis de ligamientos de ADN, Weber había concluido que Anne no había heredado el gen defectuoso BRCA1: su riesgo de padecer cáncer de mama no era mayor que el de una mujer sin una historia familiar de la enfermedad. Pero Weber había llegado a esa conclusión en el contexto de un proyecto de investigación, y previamente se había acordado que, como norma, los datos preliminares no debían usarse como diagnóstico clínico.

A pesar de todo, Weber y Collins pensaron que la difícil situación de Anne superaba la norma y le informaron de que su riesgo era muy bajo, por lo que aliviada canceló la operación. Pero una vez que se había revelado los resultados a un miembro de la familia, los investigadores se sintieron obligados a proporcionar el mismo beneficio al resto de los miembros que preguntaron. Una de las mujeres de la familia, de la que también se supo que no tenía un riesgo especial, se había sometido a una mastectomía bilateral preventiva hacía cinco años. Recibió el diagnóstico tardío con filosofía: decidió que con la cirugía había comprado cinco años de tranquilidad. Hoy tenemos pruebas de que la mastectomía preventiva realmente reduce la tasa de mortalidad entre las mujeres de alto riesgo; de la misma manera, la extirpación de los ovarios antes de los cuarenta años reduce el riesgo de padecer tanto cáncer de ovario como de mama. El análisis genético puede proporcionar a las mujeres el poder de tomar decisiones que pueden literalmente marcar la diferencia entre la vida y la muerte.

King y Collins tuvieron que enfrentarse a una competición formidable en la carrera por aislar el BRCA1. Mark Skolnick, el genetista de Utah que había estado implicado en el descubrimiento de los ligamientos, había fundado la empresa Myriad Genetics junto con Wally Gilbert, cuyo espíritu emprendedor había sobrevivido a su difícil situación al mando de Biogen. El objetivo empresarial de Myriad consistía en utilizar el potencial de los árboles genealógicos de las familias mormonas para cartografiar y aislar el BRCA1. Myriad ganó aquella carrera, que había durado cuatro años, por una diferencia de

semanas, cuando publicó su descubrimiento del gen BRCA1 en la revista *Science*. Al frente del equipo de Myriad se encontraba un joven biólogo molecular llamado Alexander «Sasha» Kamb, nieto del gran Linus Puling. Para King fue un golpe demoledor, pero siguió investigando y llegó a catalogar una larga lista de mutaciones del BRCA1 en su colección de familias. La solicitud de patente de Myriad fue aprobada en 1977, y la empresa la usó para mantener un monopolio sobre los análisis del BRCA1. Otra competición igual de intensa marcó la búsqueda de un segundo gen del cáncer de mama, el BRCA2, que se encuentra en el cromosoma 13. Esta vez fue un grupo del Institute for Cancer Research de Reino Unido el que se alzó con la victoria en la carrera contra Myriad, pero ambos grupos presentaron solicitudes de patente sobre la secuencia.

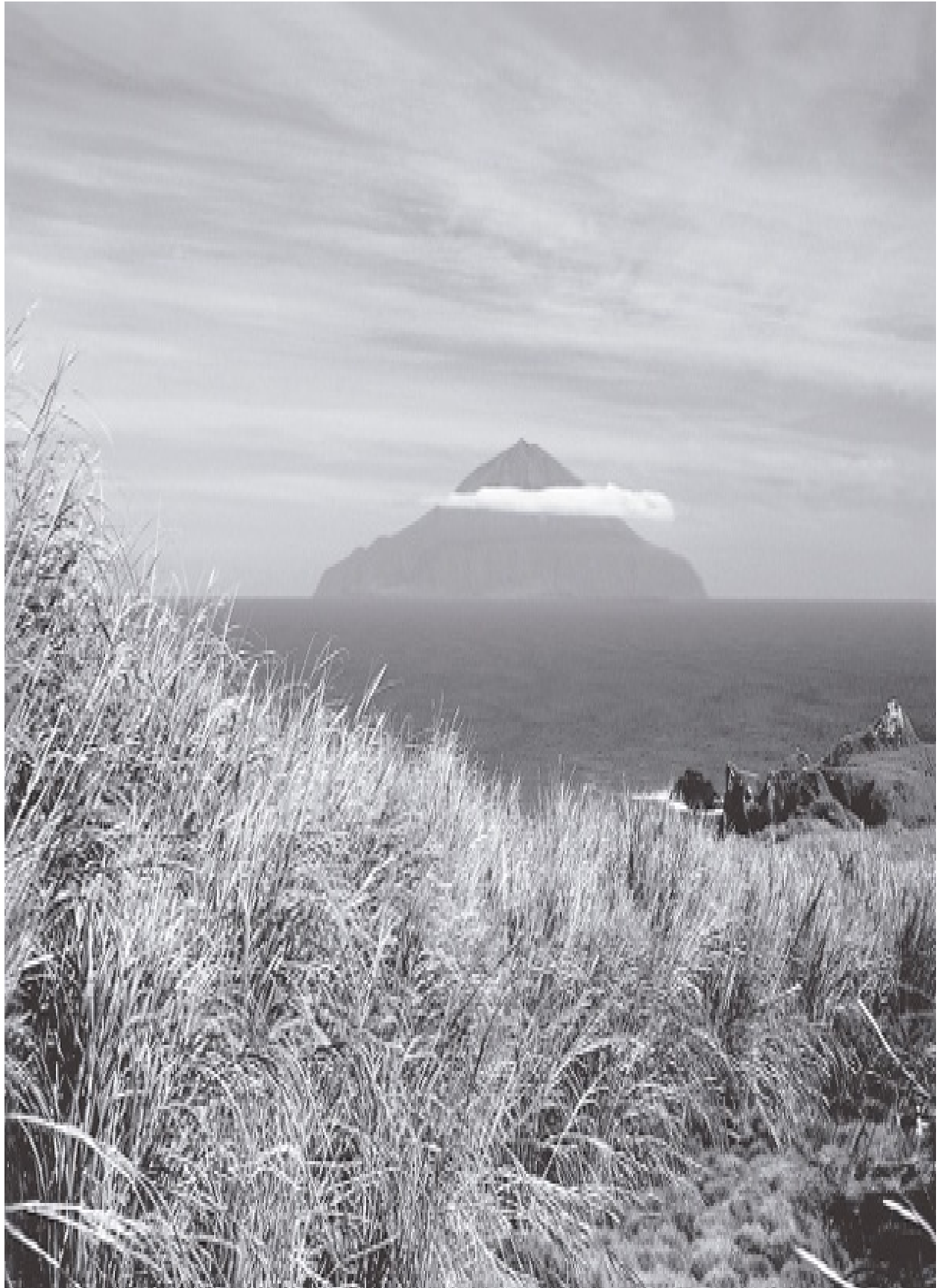
Estaba claro que esos genes iban a ser muy importantes desde el punto de vista comercial. El riesgo que tiene una mujer de desarrollar cáncer de mama al llegar a los setenta años, causado por una copia mutada del BRCA1 o del BRCA2, puede llegar a ser hasta del 80 por ciento. Es más, esas mismas mutaciones aumentan también el riesgo de padecer cáncer de ovario hasta un 45 por ciento. Las mujeres pertenecientes a familias portadoras de esas mutaciones tienen que ser informadas de si son portadoras de la variante defectuosa de alguno de los dos genes lo antes posible. Como ha demostrado visiblemente el ejemplo de la actriz Angelina Jolie, hay decisiones que son difíciles de tomar, pero que potencialmente pueden salvar la vida: una mastectomía bilateral preventiva en mujeres de alto riesgo reduce la incidencia del cáncer en un 90 por ciento. A la vez, el cribado genético puede identificar a las personas de esas familias que tengan los genes normales; eso les permite tener la tranquilidad de no pertenecer al grupo de alto riesgo.

Myriad ha ayudado a miles de mujeres, en el curso de dos décadas, a tomar decisiones sobre su salud con conocimiento de causa, decisiones que posiblemente les han salvado la vida. Aun así, la empresa de Salt Lake se utiliza a menudo como ejemplo de lo más negativo del matrimonio ciencia-empresas. Myriad disfrutó de su monopolio global sobre las pruebas con el gen BRCA durante una década y aducía que tenía derecho a ganar dinero para recuperar los millones de dólares que había invertido para aislar el gen y desarrollar el test. Pero ¿cuál es la cantidad razonable de dinero que debería ganar la empresa? La prueba BRCAAnalysis de la empresa costaba más de tres mil dólares, y Myriad mantenía cerrada con llave la enorme base de datos de las mutaciones de BRCA que había compilado a lo largo de dos décadas.

Después de varias disputas sobre las patentes, en mayo de 2009 el Sindicato Estadounidense por las Libertades Civiles (ACLU, American Civil Liberties

Union) interpuso una demanda en nombre de varias partes contra Myriad y la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos. Como ya vimos en el capítulo 8, en 2013 el Tribunal Supremo dictaminó por unanimidad que el hecho de que Myriad hubiera conseguido aislar el BRCA1 casi veinte años antes y hubiera desarrollado una prueba diagnóstica, no constituía un invento. El veredicto abrió la puerta inmediatamente a que otras empresas dedicadas a la diagnosis, Ambry Genetics, Gene By Gene y Pathway Genomics entre ellas, desafiaran el monopolio de Myriad y lanzaran sus propias pruebas de genes BRCA1/2 a precio reducido. Por ahora, la mayoría, si no todas, las acciones legales entre las partes se han resuelto.

A lo largo de la década de 1990 —en paralelo con el desarrollo del Proyecto Genoma Humano—, el análisis de los ligamientos genéticos dio también en la diana respecto a otros genes importantes relacionados con el cáncer, entre ellos algunos relacionados con la neurofibromatosis (la elefantiasis), el cáncer colorrectal y el cáncer de próstata. Consiguieron localizarse también genes implicados en muchas otras enfermedades complejas, entre ellas formas hereditarias raras de Alzheimer y Parkinson. Pero aunque efectivo, el enfoque gen a gen era lento y laborioso, cada estudio dependía de que se tuvieran familias apropiadas para realizar el análisis. No obstante, hay otra estrategia que está dirigida a poblaciones pequeñas con una incidencia elevada de una enfermedad específica. Y es difícil encontrar una población más reducida que la de Tristan da Cunha.



Probablemente, el lugar habitado más remoto del planeta: Tristan da Cunha vista desde una isla cercana deshabitada.

Tristan da Cunha es una isla volcánica, un pedazo de tierra pequeño —poco más de cien kilómetros cuadrados—, que con aspecto inhóspito surge del mar en medio del Atlántico sur, uno de los lugares más remotos del planeta. El primer asentamiento permanente en la isla fue un destacamento británico que se estableció allí en 1816 para evitar que los franceses utilizaran la isla como base desde donde liberar a Napoleón de su exilio en Santa Elena, otra isla 1.931 kilómetros al norte. El crecimiento posterior de la población de la isla fue esporádico —algunos colonos por aquí, unos pocos supervivientes de naufragios por allá—, y un censo no oficial realizado en 1993 contabilizó un total de solo trescientos un habitantes. Ese año un equipo de la Universidad de Toronto se desplazó a la isla a hacer el seguimiento de un estudio médico realizado a sus habitantes en 1961, cuando la población al completo fue evacuada a Inglaterra porque el volcán de la isla había entrado en actividad temporalmente. Lo más curioso fue descubrir que la mitad de los evacuados tenía una historia de asma.

Cuando los investigadores de Toronto examinaron a 282 de los habitantes, descubrieron que 161 (el 57 por ciento) presentaban síntomas de asma. Los canadienses realizaron el árbol genealógico de todas las familias locales, que descienden de tan solo quince colonos. Parece ser que el asma lo habían introducido en la isla dos mujeres que se establecieron allí en 1827, después de lo cual la población de la isla creció básicamente como una familia extensa. En una población más amplia y más entremezclada, lo más probable es que las causas del asma estén en distintos grupos de variantes de genes. Esa heterogeneidad es la que genera que sea tan difícil acorralar a los determinantes genéticos de enfermedades complejas.

El equipo de Toronto estableció seguidamente una colaboración con Sequana, una empresa de San Diego fundada para estrechar el cerco a los genes causantes de las enfermedades. Sequana afirmó después haber encontrado dos genes que prestan susceptibilidad al asma en el cromosoma 11. Un estudio posterior, en el que se interrogaron unos dos millones de SNP en miles de pacientes con asma sugiere que los factores de riesgo genéticos más comunes están en el cromosoma 17 y que están implicados en la respuesta inmune. Mientras, un grupo de activistas canadienses declaró que Sequana «estaba cometiendo un acto de biopiratería [...] violando los derechos humanos esenciales de las personas a las que se han tomado muestras de ADN»[5].

La tormenta desencadenada sobre la «biopiratería» de Sequana fue mínima

comparada con el huracán que envolvió a Kári Stefánsson y a su empresa, deCODE Genetics. Stefánsson pensó que lo que hacía falta era una isla remota pero con una población mucho más amplia, entre cuyos componentes se podrían buscar a la vez varios genes relacionados con enfermedades. Daba la casualidad de que Kári Stefánsson había nacido en una isla así.

La tierra natal de Kári Stefánsson, Islandia, tiene el tamaño del estado de Kentucky pero solo 1/13 de su población: trescientos veintitrés mil habitantes. La isla, colonizada en los siglos IX y X por los vikingos, que llevaron con ellos a mujeres que secuestraron en Irlanda durante el viaje, ofrece varias ventajas para un diligente cazador de genes. En primer lugar, la población es muy homogénea, derivada casi en su totalidad de los colonizadores originales —ha habido muy poca inmigración desde los días de los vikingos—. En segundo lugar, además de un registro de nacimientos que data de 1838, se conservan árboles genealógicos que abarcan varias generaciones. (Stefánsson asegura que puede remontarse hasta mil años en su árbol genealógico, hasta el legendario poeta guerrero islandés Egill Skallagrímsson, uno de los héroes de las sagas islandesas.) En tercer lugar, Islandia tiene un Sistema Nacional de Salud desde 1914, por lo que las historias clínicas de toda la nación están uniformemente ordenadas y son fácilmente accesibles.

Stefánsson estudió neurología en Harvard y estaba interesado en trastornos genéticamente complejos como la esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer. Cuando se percató de que su propia gente constituía la población ideal para la investigación, cofundó deCODE y se dispuso a vincular las historias clínicas y los datos genealógicos de Islandia con el fin de crear una base de datos inigualable para la localización de genes, con la bendición oficial del Parlamento de Islandia.

En el año 2000, deCODE consiguió una licencia de doce años para construir y dirigir la Base de Datos del Servicio de Salud de Islandia. Como los registros genealógicos eran del dominio público, las historias clínicas de los islandeses se incluyeron en la base de datos, salvo en los casos en que manifestaran lo contrario explícitamente. Esta promesa no salvó al proyecto de deCODE de una marejada de preocupaciones sobre la privacidad genética.

Sin embargo, la mayor parte de los islandeses estaban a favor de la misión de la empresa y de las potenciales bondades para la reducida economía del país. En los años posteriores al Proyecto Genoma Humano, deCODE se convirtió en una de las organizaciones con mayores logros y más prolífica en la detección de genes, y descubrió variantes génicas que operan en docenas de trastornos complejos que incluyen enfermedades del corazón, la osteoporosis, la depresión, la esquizofrenia, el ictus y el cáncer. La empresa se ayudó del uso de microplacas

de ADN, que permitían a los genetistas rastrear cientos de miles de polimorfismos de un solo nucleótido en un único estudio de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*). El punto de inflexión para los GWAS llegó en 2007, con un artículo referente del Wellcome Trust Sanger Institute de Inglaterra, publicado en *Nature*, que abarcaba una base de estudio de unos diecisiete mil sujetos y localizaba las variantes genéticas que subyacen tras siete enfermedades comunes, la depresión, las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad de Crohn, entre ellas. Actualmente, más de diez mil SNP se han asociado de manera reproducible con numerosas enfermedades y atributos: enfermedades cardiovasculares y fibrilación auricular, muchos cánceres, artritis, lupus y celiaquía, por nombrar solo algunos.



En 2015, el presidente Obama presentó oficialmente la Iniciativa de Medicina de Precisión en la Casa Blanca.
La Casa Blanca.

A medida que el coste de la secuenciación del genoma completo ha descendido hasta la marca de los mil dólares, el objetivo de los estudios sobre poblaciones a gran escala ha derivado del rastreo de genes a la capacidad de ofrecer atención sanitaria genómica integral, tal como hemos visto en el proyecto FarGen de las Islas Feroe; Genomics England, un programa respaldado por el gobierno británico para secuenciar el ADN de cien mil pacientes; y la Iniciativa de Medicina de Precisión en los Estados Unidos. Hace tan solo una generación, las organizaciones académicas y comerciales estaban a menudo centradas en un solo gen, una sola enfermedad. Hoy, el poder de la secuenciación del ADN y del análisis del genoma permite a los sistemas de salud y las compañías farmacéuticas pensar a mayor escala: la secuenciación completa de cientos de miles de personas en busca de los minúsculos errores genéticos que rigen la mente, el cuerpo y la longevidad.

Si bien hoy sabemos mucho más sobre la base genética de algunas enfermedades comunes que antes del Proyecto Genoma Humano, tal conocimiento supone tan solo la mitad de la batalla. Desde 2007, casi cien genes y otras regiones del genoma se han asociado de manera fiable con el riesgo de desarrollar una enfermedad inflamatoria intestinal. Eso sirve de ayuda, obviamente, pero ¿cuáles son los genes más importantes? Ahora los investigadores tienen por delante el examen de una larga lista de potenciales candidatos, y casi cualquiera de ellos puede seducirlos como posible objetivo terapéutico. Para empeorar las cosas, casi la mitad de las asociaciones reproducibles se encuentran fuera de los genes, en regiones de «desierto génico» del genoma que aún no entendemos bien. En algunos casos, estas variantes dañan regiones reguladoras que afectan la actividad de genes que se encuentran lejísimos. Además, la suma total de los genes cuya implicación en enfermedades complejas como la enfermedad de Crohn o la diabetes se ha identificado, representa, aparentemente, tan solo una fracción de la variación genética total que se presenta en los enfermos. Este irritante misterio a menudo recibe el nombre, como si fuera el título de una novela policíaca, de «heredabilidad perdida». Me entristece decirlo, pero quizá el conocimiento genético no vaya a ayudar tanto como esperábamos a nuestra comprensión de la biología de la enfermedad. Por poner otro ejemplo, la esquizofrenia es una enfermedad de gran interés para mi familia, pero la

investigación genética ha sido desordenada. En 1988, un grupo londinense anunció que había localizado, a partir de estudios de ligamientos, un gen dominante para la esquizofrenia en el cromosoma 5. Los resultados se publicaron en *Nature*, y también algunos estudios posteriores que vinieron a desacreditar sin ceremonias aquella afirmación. Saltemos veinticinco años hacia adelante: una nueva generación de investigadores está colaborando para analizar millones de SNP entre miles de pacientes para buscar variantes genéticas que rijan el riesgo. En los estudios iniciales se examinaron seis mil pacientes, luego veinte mil, pero no arrojaron grandes resultados. Una búsqueda ampliada de ciento diez mil casos y controles desveló que hay más de cien marcadores de ADN que muestran algún tipo de asociación. La señal más fuerte corresponde al gen del factor C4, más conocido por su papel en el sistema inmune, que tiene también, asombrosamente, una función muy diferente: marcar las sinapsis (conexiones nerviosas) cerebrales para su destrucción. Cuanto más activo sea este gen, mayor será el riesgo de esquizofrenia.

¿Podría ser esta la información clave sobre la vía biológica de la esquizofrenia que finalmente impulse a los fabricantes de fármacos a encontrar una cura? Espero con todo mi corazón que así sea. Pero se trata solo de un ejemplo de la pregunta fundamental que atañe a la investigación de todo tipo de enfermedades genéticas, ya sean poco comunes o comunes. Una vez que hemos encontrado la mayoría o todas las variantes genéticas subyacentes tras estas enfermedades, la pregunta es: ¿qué hacemos con ellas?

En algunos casos, las enfermedades genéticas pueden tratarse no con fármacos de diseño o con terapia, sino simplemente comprendiendo sus causas. Veamos el caso de uno de los errores congénitos mejor conocidos del metabolismo, el trastorno que es responsable de esa advertencia en letra pequeña que aparece en algunos productos alimenticios, sobre todo en los refrescos: «contiene fenilalanina». La fenilalanina es un aminoácido —un componente habitual de las proteínas— que no puede ser procesado por las personas que tienen un trastorno denominado fenilcetonuria (PKU, *phenylketonuria*).

La historia empieza en Noruega, en 1934. Una joven madre se empeñó en saber lo que les pasaba a sus dos hijos, de cuatro y siete años, que cuando nacieron parecían perfectamente normales. El mayor no conseguía controlar esfínteres y solo alcanzaba a decir unas pocas palabras —de ningún modo conseguía hilar una frase completa—. Asbjørn Følling, médico y bioquímico, descubrió una curiosa anomalía bioquímica: tenían demasiada fenilalanina en la orina. También encontró otros treinta y cuatro casos en veintidós familias en

toda Noruega y se dio cuenta de que se había tropezado con una enfermedad genética.

Sabemos que la fenilcetonuria está causada por una mutación del gen de la fenilalanina hidroxilasa, una enzima que convierte la fenilalanina en otro aminoácido, la tirosina. Es una enfermedad rara hereditaria recesiva que afecta a una de cada diez mil personas en Norteamérica. Los niños afectados acumulan fenilalanina en sangre, lo que impide el normal desarrollo del cerebro y acaba por originar una deficiencia mental. La prevención es sencilla: los niños diagnosticados de fenilcetonuria que desde su nacimiento llevan una dieta baja en fenilalanina —con pocas proteínas y sin bebidas artificialmente edulcoradas, las dos fuentes principales de fenilalanina— se desarrollan normalmente. Está claro que después del nacimiento conviene saber lo antes posible cuál es la situación respecto a la fenilcetonuria. Robert Guthrie diseñó una prueba diagnóstica sencilla para medir los niveles de fenilalanina en sangre y se dedicó de manera incansable a promover su uso hasta que logró que se convirtiera en una práctica neonatal de rutina. Desde 1966 se toma una muestra de sangre con un pinchazo en el talón del recién nacido para analizar los niveles de fenilalanina. Sin examinar ni una sola letra del ADN, cada año la prueba de Guthrie detecta decenas de enfermedades genéticas raras, incluida la fenilcetonuria, en millones de bebés. Antes de que se pusiera en marcha este programa, en Estados Unidos hasta un 1 por ciento de los retrasos mentales era atribuible a la fenilcetonuria: ahora hay solo unos pocos casos cada año.

Por desgracia, no en todos los estados del país se llevan a cabo las cribas que permiten detectar las enfermedades que desvela este método. Jim Kelly, antiguo quarterback de los Buffalo Bills, y su mujer Jill, perdieron a su hijo Hunter a causa de un trastorno genético raro llamado enfermedad de Krabbe, que es similar al que aparece en la película *Lorenzo's Oil* y que es tratable si se detecta en una fase temprana. La fundación de los Kelly, Hunter's Hope, ha recaudado millones de dólares para la investigación de la enfermedad de Krabbe y para que se realicen exámenes más exhaustivos a los recién nacidos. Aun así, es vergonzoso que sean únicamente el estado de Nueva York y otros pocos más los que incluyen la enfermedad de Krabbe en los exámenes neonatales.

Cincuenta años después del nacimiento de la prueba del talón, Robert Green y sus colegas de la facultad de Medicina de Harvard lanzaron una prueba clínica aleatoria llamada BabySeq en la que se secuenciara el genoma de más de cien recién nacidos en busca de mil setecientas enfermedades que se manifiestan en la infancia. Puede ser una pequeña prueba clínica para Harvard, pero podría ser un salto de gigante en la evaluación de los beneficios de las cribas neonatales universales.

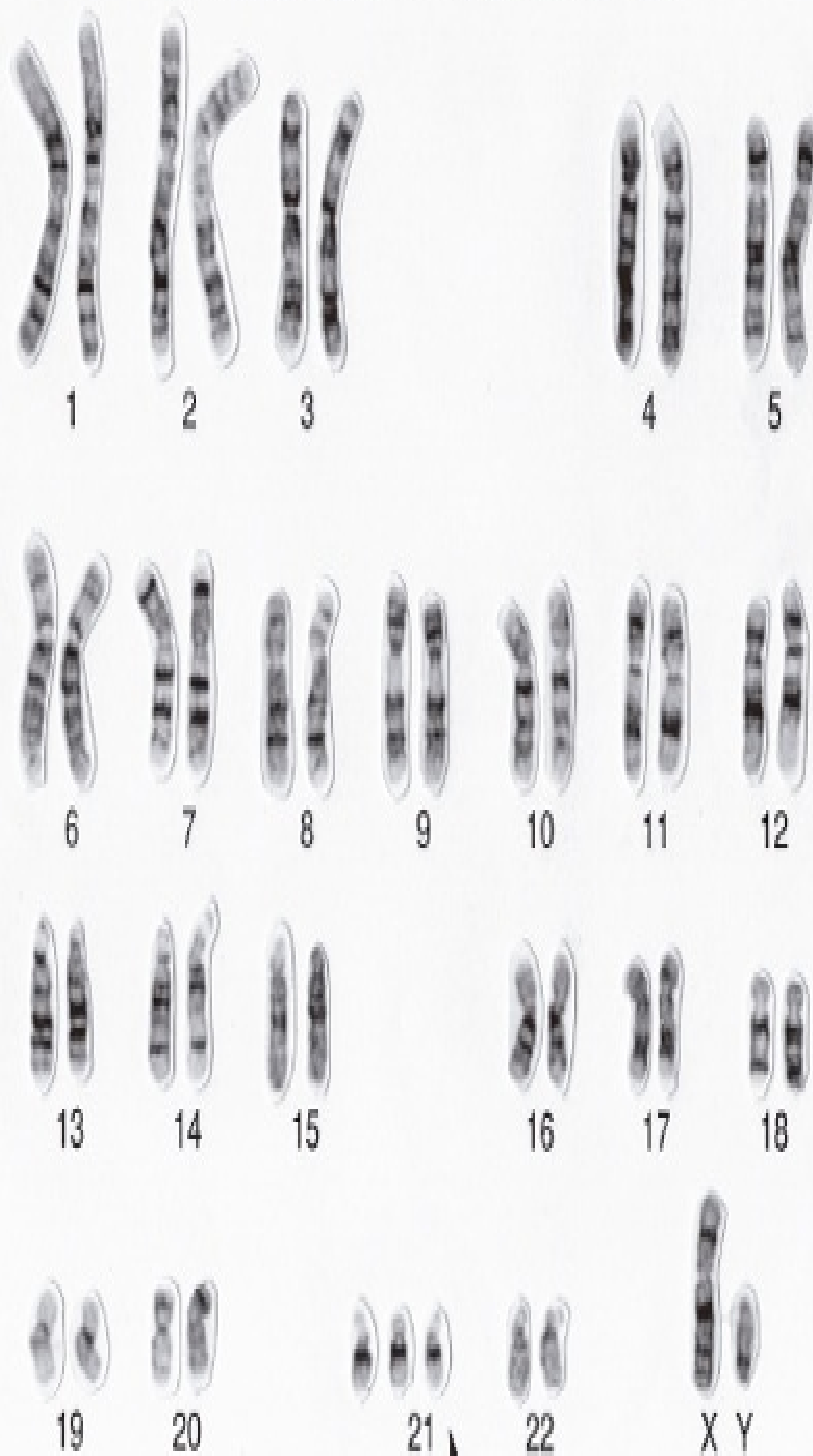
La década de 1950 fue testigo del desarrollo de la citogenética, el estudio de los cromosomas al microscopio. Su uso diagnóstico pronto reveló que las anormalidades en el número de cromosomas —generalmente uno de más o uno de menos— causaban invariablemente una disfunción profunda. Los problemas se derivan de un desequilibrio en el número de genes, una desviación de la norma que es tener dos ejemplares de cada cromosoma. Estas enfermedades no aparecen en una misma familia del mismo modo que lo hacen la distrofia muscular de Duchenne y la fibrosis quística, pero también tienen mucho de genéticas: se producen de manera espontánea por accidentes en la división celular que da origen a los espermatozoides y a los óvulos.

La más conocida entre estas enfermedades es el síndrome de Down, denominada así por John Langdon Down, que en 1866 describió sus características clínicas. «Es algo tan evidente [el parecido] que colocados uno al lado del otro es difícil creer que los individuos comparados no sean hijos de los mismos padres»[\[6\]](#). Noventa años más tarde, el médico francés Jérôme Lejeune observó que los niños con síndrome de Down tenían tres copias de un cromosoma, que posteriormente se supo que era el cromosoma 21, lo que en el lenguaje genético se conoce como «trisomía del 21».

La incidencia del síndrome de Down aumenta con la edad de la madre. A los veinte años la probabilidad de engendrar un bebé con el síndrome de Down es de 1 entre 1.700; pero a los treinta y cinco salta a 1 entre 400 y a los cuarenta y cinco se dispara a 1 entre 30. Por esta razón, muchas embarazadas tardías optan por el diagnóstico prenatal para determinar si el feto tiene triplicado el cromosoma 21. Esta prueba es hoy un procedimiento diagnóstico de rutina para todas las embarazadas mayores de treinta y cinco años.

47,XY,+21

TRISOMÍA DEL 21 (SÍNDROME DE DOWN)



El cariotipo —el conjunto de cromosomas— de un hombre con síndrome de Down. Fíjense en la copia extra del cromosoma 21.

En Gran Bretaña, se detecta el 30 por ciento de los embarazos con síndrome de Down mediante la realización rutinaria de la prueba a las mujeres embarazadas de más edad —un 5 por ciento del total—. Este método puede alardear de ser claramente eficaz en términos de detecciones por libra gastada, pero ¿qué pasa con el 70 por ciento restante de los casos de Down? Una alternativa no invasiva a la amniocentesis y la biopsia de corion, que comportan un cierto riesgo, está cambiando radicalmente la faz de los diagnósticos prenatales. A finales de la década de 1990, varios investigadores, entre ellos Dennis Lo, de la Universidad China de Hong Kong, demostraron que se podía detectar ADN del feto en el plasma de la madre. Diez años después, Lo y un grupo dirigido por Stephen Quake, de Stanford, demostraron de forma independiente que el análisis de este ADN podía detectar la trisomía del 21. El procedimiento, llamado diagnóstico prenatal no invasivo (NIPT, *noninvasive prenatal testing*), es relativamente claro: los investigadores secuencian entre cinco y diez millones de fragmentos de ADN cortos elegidos aleatoriamente de una muestra de sangre materna y localizan los cromosomas respectivos (véase la figura 22 del cuadernillo de imágenes). Si el ADN fetal presente en la muestra tiene una copia extra del cromosoma 21, se derivarán más fragmentos del 21 que de otros cromosomas. (Las trisomías de otros cromosomas, como el 13 o el 18, pueden detectarse del mismo modo. Estas causan, respectivamente, síndrome de Patau y síndrome de Edwards, enfermedades genéticas graves en las que los bebés afectados no llegan a vivir más allá de semanas o meses. Otras trisomías son tan dañinas que resultan en abortos espontáneos, en torno al 30 por ciento de los embarazos terminan de este modo y en la mitad de ellos la causa es algún tipo de aberración cromosómica.)

La precisión y la eficacia del NIPT para la detección del síndrome de Down resultó rápidamente demostrada en los ensayos clínicos, y el primer test comercial se lanzó en 2011; a este le siguieron otros, y el NIPT se está convirtiendo en un procedimiento prenatal de rutina que se realiza como norma antes de la décima semana del embarazo. Sin embargo, la técnica no es infalible. En 2014, unos médicos clínicos de Atlanta informaron del primer caso de un «falso negativo» en un NIPT: un feto que parecía sano a la luz del NIPT nació con síndrome de Down.

Por ahora, el cribado de ADN del feto en la sangre materna está limitado a un grupo específico de disfunciones genéticas. Pero según Jay Shendure, un médico

científico de la Universidad de Washington, no deberíamos tardar mucho en ser capaces de inferir la secuencia completa del genoma del feto a partir de la misma fuente de ADN. Shendure y sus colegas han esbozado un método en el que tomando por medios no invasivos una muestra de ADN materno y comparándola con la secuencia del genoma de los padres, permite deducir la secuencia fetal con un alto grado de precisión. Aún tenemos varios retos por delante, pero, tal como declaró Shendure al *New York Times*, «esto ha dejado de ser ciencia ficción».



Simone es un estudiante italiano con síndrome de Down. Fue fotografiado por Positive Exposure, organización sin ánimo de lucro que busca potenciar a las personas que conviven con la diferencia. Cortesía de Rick Guidotti / Positive Exposure.

A medida que se hacen cada vez más sofisticadas, las pruebas genéticas abren una caja de Pandora de dilemas éticos, y sus consecuencias llegan más allá de las razones por las que se pidieron originalmente, afectando a veces la vida de individuos que no se las han hecho. Donde esto se hace más evidente es en las familias con historiales de alguna enfermedad hereditaria como la enfermedad de Duchenne, la enfermedad de Huntington o la fibrosis quística. En un caso reciente, un hombre de veinte años pidió que le hicieran una prueba para detectar el Huntington. Su abuelo paterno había muerto de la enfermedad y su padre, que tenía cuarenta y tantos años, había decidido no hacerse la prueba, prefiriendo, igual que Nancy Wexler, vivir con esa incertidumbre del 50 por ciento antes que conocer su situación con certeza. Como el Huntington golpea relativamente tarde en la vida, era posible que el padre portase la mutación aunque todavía los síntomas no hubieran aparecido. El joven sabía que su probabilidad de tener la mutación —y ,por lo tanto, de desarrollar la enfermedad en el futuro— era de una entre cuatro(26). Pero él quería conocer su futuro. El problema era el siguiente: si él realmente tenía la mutación, inevitablemente tenía que haberla recibido de su padre, lo que significaba que el padre también desarrollaría la enfermedad. La pregunta del hijo sobre su situación genética contravendría directamente el deseo del padre de evitar conocerla. Se originó un conflicto familiar y al final solo la intervención de la madre del joven impidió que siguiera adelante con el test. Su deseo de saber, argumentó ella, se eclipsaba si se ponía al lado del deseo de su marido de evitar conocer lo que podía ser una horrible sentencia de muerte. Este dramático ejemplo ilustra la diferencia entre el diagnóstico genético y cualquier diagnóstico de otro tipo. Lo que yo puedo llegar a conocer sobre mis genes implica a mis parientes biológicos, les preocupe a ellos saberlo o no.

A veces las implicaciones pueden no tener importancia para las generaciones actuales, pero sí para las futuras. El síndrome del cromosoma X frágil es una de las causas de deficiencia mental más común. Además de un cociente intelectual bajo, los síntomas clásicos incluyen la cara distintivamente larga, la mandíbula y las orejas más grandes de lo normal y un temperamento hiperactivo, ocasionalmente irritable. Como la distrofia muscular de Duchenne, se trata de una enfermedad ligada al cromosoma X; pero al contrario que aquella, esta la padecen tanto las mujeres como los hombres. Es evidente que una copia normal del gen no es suficiente para que el efecto del gen mutado sea inapreciable. Con

todo, las mujeres tienden a padecer menos síntomas y la incidencia de la enfermedad entre ellas es de 1 entre 6.000, comparada con 1 entre 4.000 en los varones. El síndrome del cromosoma X frágil está causado por una mutación similar a la responsable de la enfermedad de Huntington: la repetición de un triplete de ADN, el CGG, se extiende como un acordeón hasta una longitud anormal. Los individuos sanos tienen entre cinco y cuarenta copias mientras que los portadores del síndrome del cromosoma X frágil tienen doscientas copias o más. Por razones que no entendemos del todo, el número de repeticiones tiende a aumentar en cada generación y, una vez que hay alrededor de doscientos treinta tripletes CGG, el gen no puede producir ARN mensajero y, por lo tanto, deja de funcionar. La enfermedad toma su nombre de una debilidad estructural visible en el cromosoma X causada por todas esas repeticiones.

A la vez que el número de repeticiones va en aumento de una generación a la siguiente, la gravedad de la enfermedad también aumenta y, por el contrario, disminuye la edad de comienzo en el linaje familiar (fenómeno conocido como anticipación). Los últimos descendientes de un pedigrí con síndrome del cromosoma X frágil tienen un número mayor de repeticiones, y la enfermedad aparece en ellos más temprano y en una forma más grave que en aquellos de quienes la han heredado. Los genetistas pueden entonces identificar a individuos que son portadores de una «premutación», lo que significaría tener pocas repeticiones para causar problemas de momento, pero sí las suficientes para desembocar en un síndrome del cromosoma X frágil en generaciones posteriores, teniendo en cuenta el aumento que se producirá en la generación siguiente. No sabemos todavía con exactitud la función de la proteína codificada por el gen afectado, pero parece que desempeña algún papel en el control de la traducción del ARN mensajero a proteína en las sinapsis o conexiones entre las células nerviosas durante el desarrollo.

Como director y fundador del Proyecto Genoma Humano, me aseguré de que se financiasen adecuadamente los programas encaminados a que la población conozca el efecto que, para bien o para mal, tendrán los conocimientos que van emanando de la secuenciación del ADN sobre la vida de un número incalculable de personas. En un primer momento se reservó para este objetivo un 3 por ciento del presupuesto total (más tarde un 5 por ciento), y además contraté a Nancy Wexler, la especialista en Huntington, para que dirigiera un grupo de expertos, dedicados a explorar las implicaciones de nuestras investigaciones en el plano ético, legal y social (ELSI, *ethical, legal, social implications*). Una de las iniciativas más importantes de ELSI fue realizar una serie de estudios piloto sobre el examen genético. En un momento en que se reconocía a todos los recién nacidos para detectar la fenilcetonuria, había que preguntarse si la medicina

podía en conciencia negarse a ofrecer la posibilidad de examinar a los niños por lo menos para la detección de la fibrosis quística, de la enfermedad de Duchenne, del síndrome del cromosoma X frágil y de cualquier otra grave enfermedad que la ciencia tuviera la posibilidad de diagnosticar. Eso ocurría a principio de la década de 1990. Hoy, las cosas siguen más o menos en el estadio piloto, a pesar de la emergencia de los nuevos métodos de cribado como el diagnóstico prenatal no invasivo.

Las pruebas para detectar las enfermedades de Duchenne y de Huntington se realizan normalmente solo en aquellas familias que ya tienen un miembro afectado. El razonamiento para establecer dicha limitación es que esos trastornos son raros y las pruebas caras. Este cálculo social puede ser discutible, pero el mismo razonamiento no vale para el caso de la fibrosis quística, enfermedad para la que también se limitan las pruebas de detección. Hay que recordar que la fibrosis quística afecta aproximadamente a una de cada dos mil quinientas personas, lo que la convierte en una de las enfermedades genéticas más extendidas. Las dificultades técnicas consustanciales a las pruebas de enfermedades genéticas como la fibrosis quística, que puede estar causada por cerca de dos mil mutaciones genéticas distintas, han sido superadas. La secuenciación de última generación supone mejoras en cuanto a su capacidad y a su coste que abren nuevas posibilidades para el cribado de poblaciones. Por otro lado, los avances en el tratamiento de la fibrosis quística han prolongado considerablemente las expectativas de vida, y las terapias moleculares que se dirigen a mutaciones específicas del gen de la enfermedad parecen prometedoras.

A pesar del frustrante rechazo a aprovechar las ventajas de un examen genético a gran escala, la corta historia de esa práctica guarda algunos casos satisfactorios que reflejan el éxito de los programas de diagnóstico de las enfermedades genéticas en poblaciones de alto riesgo.

Las hemoglobinopatías son enfermedades causadas por disfunciones en la molécula de hemoglobina, y entre ellas se cuentan las diversas variantes de la talasemia y la anemia falciforme —consideradas el grupo más común de enfermedades genéticas, con un rango entre un 5 y un 7 por ciento de la población portadora de una mutación propia de alguna de esas enfermedades—. Como hemos visto, el gen de la anemia falciforme tiene propiedades antipalúdicas, por lo que la selección natural lo favoreció en regiones en las que la malaria está extendida. Una ventaja adaptativa similar justifica patrones de distribución análogos para otras hemoglobinopatías en amplias regiones de

África y el mediterráneo. Así, algunas mutaciones tienden a ser más comunes en unos grupos étnicos que en otros, independientemente de dónde se encuentren esos individuos en el momento actual.

Entre la población londinense de inmigrantes grecochipriotas, los portadores de talasemia representan un importante 17 por ciento. En esta grave forma, la afección se manifiesta con presencia de hematíes deformados que producen un aumento del tamaño del hígado y del bazo, lo que generalmente provoca la muerte antes de la edad adulta. En 1974 Bernadette Modell, de la facultad de Medicina del Royal Free, puso en marcha un programa de cribado sistemático que fue recibido con entusiasmo por los chipriotas de Londres, conocedores de sobra de la seria dolencia que desde hacía tiempo afectaba a su comunidad. Un programa similar desarrollado en Cerdeña ha reducido de manera impresionante la incidencia de la talasemia, de 1 entre 250 a 1 entre 4.000.

Los judíos asquenazíes son otro grupo con una amarga experiencia de lo que puede hacer una mutación letal en una población aislada. La enfermedad de Tay-Sachs (TS) es una dolencia terrible, cien veces más habitual en este grupo que en los grupos no judíos. Los bebés con TS nacen con apariencia normal, pero su desarrollo se va haciendo gradualmente más lento y pronto empiezan a quedarse ciegos. Cuando tienen unos dos años, sufren crisis neurológicas. El deterioro continúa hasta que fallecen, normalmente a los cuatro años, ciegos y paralíticos. La elevada frecuencia de TS entre los asquenazíes sigue siendo un misterio. Quizá un cuello de botella genético es el culpable: la mutación podía haber estado presente en el segmento relativamente pequeño que se separó del tronco principal en la segunda diáspora para convertirse en los asquenazíes. Un fenómeno similar puede explicar también por qué la mutación es anormalmente común entre los francocanadienses del sudeste de Quebec, así como entre los cajunes de Luisiana: la presencia casual de una mutación desgraciada en las pequeñas poblaciones fundadoras. Una explicación alternativa es la de la ventaja del heterocigoto: ser portador del gen recesivo de Tay-Sachs puede conferir una cierta resistencia a la tuberculosis, quizá una ventaja para los judíos europeos que históricamente tendían a vivir en centros urbanos densamente poblados.

La causa de la enfermedad de TS fue descubierta en 1968 cuando se observó que los hematíes de los pacientes estaban llenos del gangliósido GM2. Este componente químico es un elemento esencial de la membrana celular y en individuos normales cualquier exceso es fragmentado en componentes más pequeños por una enzima llave que los afectados por la enfermedad de TS no tienen. En 1985, Rachel Myerowitz y sus colegas en los NIH aislaron el gen que codifica esa enzima y mostraron que en los pacientes con TS el gen presentaba una mutación.

Pero el examen prenatal ofrece un único remedio en caso de un diagnóstico positivo: el aborto, que por lo menos entre el segmento más ortodoxo de los asquenazíes está prohibido. Afortunadamente, también es posible examinar a los padres potenciales, y de esta manera se pudo encontrar una solución moralmente aceptable para los más piadosos, consistente en un programa dirigido a las parejas. El rabino Josef Ekstein de Nueva York vio morir a cuatro de sus diez hijos de la enfermedad de TS. En 1983, estableció el Dor Yeshorim, la «generación de los justos», un programa para realizar la prueba para detectar la TS en la comunidad judía ortodoxa local. A los jóvenes se les anima a que se aprovechen durante la época del instituto y de la universidad, porque durante esos años se pueden hacer la prueba gratuitamente. El programa es totalmente confidencial, y ni siquiera a los que se han hecho la prueba se les informa de si son portadores. A cada uno se le da un código y más tarde, cuando dos personas piensan contraer matrimonio, cada uno de ellos se pone en contacto con Dor Yeshorim y da su código. Únicamente si los dos son portadores se revela la situación de ambos junto con la posibilidad de consejo. Esta revelación basada solo en la necesidad intenta evitar la estigmatización de los portadores a la vez que se procura combatir la amenaza de la TS.

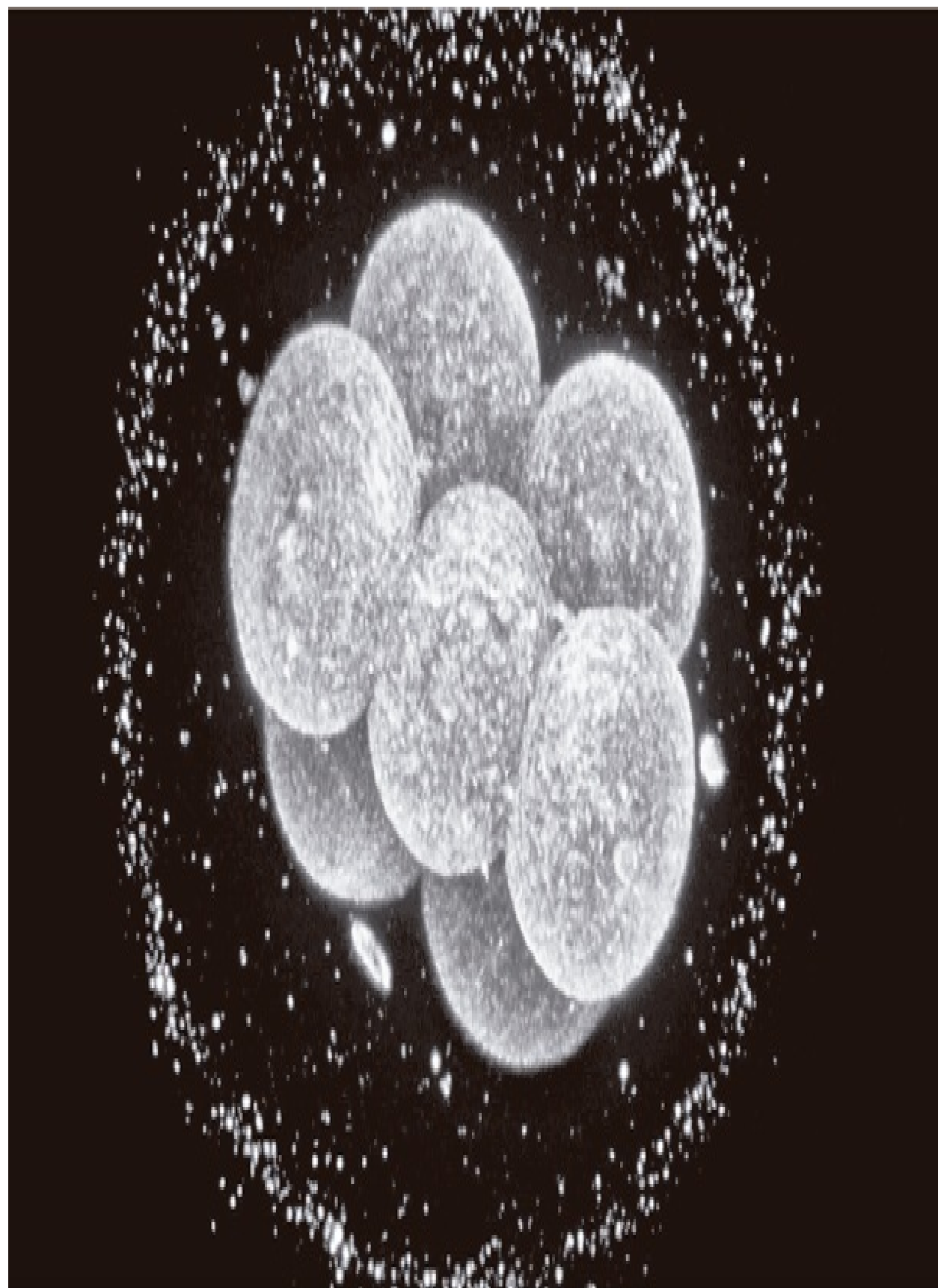
Hasta la fecha, el programa Dor Yeshorim ha realizado la prueba a más de doscientos mil individuos y ha detectado cientos de parejas de riesgo, con lo que casi ha logrado erradicar la incidencia de la TS en los nacimientos que se producen en Norteamérica. Sin embargo, hay quienes creen que la apelación del programa a los jóvenes para que se hagan la prueba es coercitiva y consideran que la firme recomendación de reconsiderar el matrimonio que se hace a algunos individuos es intimidatoria. Los que se oponen han calificado la cruzada del rabino Ekstein como «eugénica» (una palabra que no puede resultar más dolorosa en ninguna otra comunidad que en la judía); pero toda esa demagogia difícilmente altera el hecho central: el programa disfruta de un gran apoyo por parte de la comunidad a la que sirve. Sin duda, Dor Yeshorim ha demostrado que un programa de diagnóstico puede ser a la vez efectivo y culturalmente sensible, y que funciona incluso en una situación en la que en principio parecería que las tradiciones sociales y los preceptos religiosos podrían ir en contra de las pruebas genéticas.

El diagnóstico prenatal presenta una difícil elección a la mujer cuyo feto ha dado positivo para alguna enfermedad genética: interrumpir o no el embarazo. El hecho de que la amniocentesis normalmente no se pueda realizar hasta que el feto no tenga por lo menos quince semanas convierte al aborto en algo aún más

traumático. A esas alturas un aborto no elimina una bola de células sino a un ser muy pequeño, lo suficientemente real para que se le pueda observar en una ecografía. La mayoría de los padres preferirían infinitamente tomar esa decisión tan difícil que se presenta con el resultado de las pruebas genéticas en un estadio previo del desarrollo. Eso fue lo que impulsó el desarrollo del diagnóstico genético preimplantacional (DGP, *preimplantation genetic diagnosis*).

Robert Winston, catedrático de Ciencia y Sociedad en el Imperial College de Londres, es un sobresaliente microcirujano ginecológico y uno de los principales divulgadores de la investigación científica y biomédica en la televisión británica. Winston incluso encuentra tiempo para sentarse en el Parlamento como Lord Winston de Hammersmith para asesorar al gobierno sobre este tipo de cuestiones. Combinando dos tecnologías vanguardistas —la fertilización *in vitro* (FIV)([27](#)) y el diagnóstico del ADN basado en la PCR— Winston fue pionero de un método que analiza la situación genética de un embrión antes de su implantación en el útero de la mujer. Después de la fertilización *in vitro*, los productos de la concepción se cultivan en una placa de Petri hasta que cada óvulo fertilizado se ha dividido tres o cuatro veces produciendo una bola de ocho a dieciséis células. Se toman con cuidado una o dos células, llamadas blastómeras, de cada embrión para extraer el ADN y se utiliza la PCR para amplificar las secuencias relevantes, todo ello con objeto de determinar en cada caso si hay o no alguna mutación. Los padres tienen entonces la libertad de implantar solo los embriones que son negativos para la enfermedad genética.

Las primeras pruebas de diagnósticos genético preimplantacional se realizaron en 1989 para examinar el sexo del feto, una información muy importante cuando el riesgo es padecer una enfermedad ligada al sexo como es la enfermedad de Duchenne. Una madre portadora puede seleccionar exclusivamente embriones femeninos partiendo de la base de que no padecerán la enfermedad, aunque puedan ser portadoras. Alan Handyside, colega de Winston, junto con otros colaboradores ampliaron posteriormente el diagnóstico preimplantacional a la detección de mutaciones específicas: en 1992 aplicaron la técnica por primera vez para detectar fibrosis quística, una enfermedad que no está ligada al sexo.



Dado que el síndrome del cromosoma X frágil puede afectar tanto a hombres como a mujeres, la enfermedad es un objetivo natural para el diagnóstico preimplantacional, pero tuvieron que ser los padres, emocionalmente afectados y familiarizados con la dificultad de criar a un niño con síndrome del cromosoma X frágil quienes movilizaron a los médicos para que se decidieran a hacerlo. Debbie Stevenson, antigua productora de noticiarios televisivos, tiene un hijo, Taylor, que fue diagnosticado de síndrome del cromosoma X frágil poco después del nacimiento de su segundo hijo, James. Aunque afortunadamente James derrotó al 50 por ciento de posibilidades que tenía de padecer la enfermedad, los Stevenson no querían que el destino decidiera en el caso de su tercer hijo. Optaron por buscar un diagnóstico preimplantacional: «Algunas personas piensan que no es ético seleccionar embriones sanos», dice Debbie Stevenson, «pero yo creo que es mejor que tomar la dolorosa decisión de continuar o interrumpir un embarazo cuando sabes que tu bebé tiene un trastorno grave»[\[7\]](#). La familia Stevenson cuenta ahora con tres hermanos sanos, dos libres de la debilitante enfermedad de Taylor. (Véase la figura 23 del cuadernillo de imágenes.)

La biología reproductiva humana parece ser una fuente inacabable de polémica, y es seguro que cualquier procedimiento que implique la manipulación de embriones humanos con cualquier propósito se convertirá en un foco de controversia. El diagnóstico preimplantacional no ha sido una excepción. Pero en los últimos años su uso se ha extendido a miles de genes de enfermedades raras, desarrollando todo su potencial como importante arma de nuestra guerra contra los trastornos genéticos. El genetista Mark Hughes es el fundador de una clínica de diagnóstico preimplantacional de Detroit que se llama Genesis Genetics y que ofrece análisis para todo un repertorio de trastornos mendelianos de un único gen, entre ellos el Tay-Sachs, la distrofia muscular de Duchenne, la enfermedad de Huntington y miles de otras. A juicio de algunos, Hughes está bordeando los límites de la ética al ofrecer un diagnóstico preimplantacional para genes sueltos que no entrarían en acción hasta bien entrada la edad adulta. Algunos ejemplos incluyen el BRCA1, formas de Alzheimer y de cáncer de colon. «Intento dirigir un laboratorio de diagnosis, no un curso de ética», dice Hughes. «No tengo que hacer de policía. Estamos descubriendo que la gente es bastante razonable con respecto a las razones por las que pasarían por tantos aros para tener un hijo.» Pero Hughes recuerda a una pareja en la que los dos miembros manifestaban una forma hereditaria de

sordera. Le pidieron a Hughes que les hiciera un diagnóstico preimplantacional no para seleccionar los embriones sanos, sino porque querían un hijo que compartiera con ellos la sordera. Hughes se negó.

Otro ámbito en el que el diagnóstico preimplantacional ha tenido un impacto notable, y no menos controvertido, es en lo que algunos llaman «hermanos salvadores». Lisa y Jack Nash tenían una sola hija, Molly, que sufría un trastorno llamado anemia de Fanconi. En agosto de 2000, dieron la bienvenida a un nuevo hijo, Adam, tras haberse sometido a un diagnóstico genético preimplantacional. Adam no solo estaba libre de la mutación de Fanconi, además, su embrión había sido elegido a partir del hecho de que su médula ósea constituía la pareja ideal para suministrar un trasplante de tejido que tenía el poder de salvarle la vida a Molly. En el Reino Unido y en otros lugares, algunas personas consideran que la idea de seleccionar un embrión para proporcionar lo que algunos denominan «repuestos» para un niño es amoral, como si el nacimiento de un niño sano y la posible cura de un hermano enfermo no fueran resultados enormemente deseables.



Anne Morriss, consejera delegada de GenePeeks, está desarrollando un lucrativo negocio a partir del potencial de la progenie virtual.
Cortesía de Anne Morriss.

El diagnóstico preimplantacional es de gran valor en los casos en los que una familia se ha visto afectada por un trastorno genético, pero ¿qué pasa si no hay antecedentes familiares? En 2007, Anne Morriss y su compañero, profesor de la Escuela de Negocios de Harvard, decidieron formar una familia. Escogieron un donante a partir de una serie de rasgos que revelaba el perfil del donante del banco de esperma: Morriss quería que fuera alguien con sentido del humor, por ejemplo. Pero los bancos de esperma no ofrecen gran cosa en lo que se refiere al cribado genético de sus donantes. Los únicos riesgos genéticos descartados fueron la fibrosis quística, la anemia de células falciformes y Tay-Sachs. El embarazo fue bien, pero poco después de que naciera el niño, Alec, Morriss recibió una alarmante llamada de su médico, quien literalmente le preguntó si su hijo todavía estaba vivo. Un análisis neonatal había revelado que Alec tenía un trastorno recesivo raro, que afectaba a aproximadamente una de cada diecisiete mil personas, llamado deficiencia de MCAD. Contra todo pronóstico, Alec había heredado las mutaciones del mismo gen tanto de Anne (que no tenía antecedentes familiares de la enfermedad) como del donante anónimo de esperma. Este gen codifica una enzima llamada acil-CoA deshidrogenasa de cadena media que ayuda a convertir las grasas en energía. Afortunadamente, el hospital recibió los resultados justo a tiempo, antes de que Alec manifestara ningún problema físico. La enfermedad puede controlarse asegurando que en la primera infancia los enfermos comen cada pocas horas. Morriss quedó conmovida y emocionada por la experiencia.

Junto con Lee Silver, genetista de la Universidad de Princeton, Morris fundó una compañía de diagnóstico llamada GenePeeks, cuyo objetivo es brindar a quienes quieren ser padres información sobre la constitución genética de los futuros hijos que aún no han concebido. Un algoritmo desarrollado por Silver crea una «progenie virtual» conjugando por ordenador el ADN de dos personas. Por unos dos mil dólares, GenePeeks puede predecir qué parejas cuentan con un alto riesgo de tener un hijo que padezca alguno de entre más de mil trastornos genéticos. Los futuros padres podrían usar el diagnóstico preimplantacional o evitar los donantes de espermatozoides o de óvulos incompatibles. «Veo un futuro en el que la gente no usará el sexo para reproducirse; eso es algo muy peligroso», dice Silver, bromeando.

Todas las enfermedades que hemos visto hasta ahora son «simples» desde el punto de vista genético: están causadas por una mutación en un único gen y el entorno no influye en si se padecerá o no la enfermedad. Antes hablamos un poco del cáncer de mama, un ejemplo en el que las variantes genéticas individuales tienen un efecto importantísimo independientemente de los desencadenantes medioambientales. Pocas enfermedades han causado más estremecimiento que el Alzheimer, que cada año atrapa con su zarpa terrible de deterioro físico y mental a un número mayor de individuos —la enfermedad afecta actualmente a más de cinco millones de estadounidenses—. Los pacientes con Alzheimer avanzado no saben quiénes son ni dónde están; no reconocen ni a sus familiares más cercanos. Con la inexorable pérdida de la memoria y la personalidad, su verdadera esencia como individuos se ve gradualmente destruida.

El Alzheimer normalmente hace su aparición alrededor de los sesenta años, pero existe una forma menos habitual, que supone el 5 por ciento de todos los casos, que afecta a individuos entre los cuarenta y los cincuenta años. En 1995 ya se habían descubierto tres genes de manifestación temprana del Alzheimer, todos ellos involucrados en el proceso de formar depósitos de la proteína amiloide, cuya acumulación en el cerebro de los pacientes había sido detectada ya en 1906 por el Dr. Alois Alzheimer en su descripción original de la enfermedad. El Alzheimer precoz es entonces claramente hereditario. Pero ¿qué ocurre con la variedad más común?

El difunto Allen Roses, de la Universidad de Duke, decidió abordar la mucho más habitual forma de presentación tardía, que en algunas ocasiones también afecta a las familias. Ronald Reagan, por ejemplo, que anunció su enfermedad en 1994 y falleció diez años después, perdió a su hermano Neil y a su madre por una presentación tardía del Alzheimer. Roses, con formación de neurólogo, comenzó sus investigaciones en 1984. Cuando en 1990 publicó que un gen del cromosoma 19 parecía estar relacionado con la enfermedad se tuvo que enfrentar a un gran escepticismo. Nada, sin embargo, podía proporcionar a Roses mayor placer que tener la oportunidad de demostrar que todos los demás estaban equivocados. Dos años más tarde había identificado el gen crucial, que codifica la apolipoproteína E (*APOE*), una proteína involucrada en el procesamiento del colesterol. El gen se presenta en tres formas (alelos), la *APOE2*, *APOE3* y *APOE4*, pero esta última es la que demostró ser la fundamental: una copia única de esa variante multiplica por cuatro el riesgo de padecer Alzheimer. Y los individuos con dos copias tienen un riesgo diez veces mayor que la persona que no tiene un alelo *APOE4*. Roses observó que el 55 por ciento de quienes tienen dos copias del *APOE4* habrían desarrollado Alzheimer antes de llegar a los

ochenta años. Dicho esto, muchas personas con dos alelos *APOE4* nunca desarrollarán la enfermedad. No obstante, la detección del *APOE4* junto con la evaluación clínica mejora la precisión en el diagnóstico del Alzheimer. Si bien el *APOE4* no predice por sí solo la manifestación de la enfermedad de Alzheimer, tal como dije en el capítulo 8, no tengo ningún deseo de saber cuántas copias de esta variante particular tengo. A diferencia de todos los demás genes de mi genoma, el estado de mi *APOE4* sigue siendo un misterio para todos, incluido yo mismo.

¿Qué pasa con los tratamientos? Para la mayoría de las enfermedades genéticas, sabemos lo suficiente para diagnosticarlas, quizá para eludir las, pero no para tratarlas. Afortunadamente, existen algunos casos en los que el conocimiento genético nos ha hecho avanzar en el camino, aportando terapias que curan.

Una de las historias recientes más emocionantes relativa al tratamiento de una enfermedad común, el colesterol alto, procede, irónicamente, del estudio de mutaciones muy raras. «De todas las secuencias intrigantes de ADN que ha arrojado el Proyecto Genoma Humano», escribió el autor Stephen Hall, «tal vez ninguna sea una candidata tan prometedora como *PCSK9* a tener pronto un impacto a gran escala sobre la salud humana». El colesterol LDL, el denominado colesterol malo, es retirado de la circulación por el receptor de LDL presente en la superficie de las células hepáticas. Esa absorción es regulada por la proteína PCSK9, que también se une al receptor de LDL. En 2003, los investigadores informaron de que había pacientes con una forma rara de hipercolesterolemia que tenían una mutación de «ganancia de función» en el gen *PCSK9*: producían demasiada proteína, lo que bloqueaba al receptor de LDL y evitaba que eliminara el colesterol malo. En el Centro Médico de la Universidad Southwestern de Texas (UT Southwestern), Helen Hobbs pensó que, si demasiada PCSK9 producía un exceso de colesterol, quizá una mutación diferente, una que entorpeciera al gen *PCSK9*, podía estar asociada a niveles bajos de colesterol. Para probar esa hipótesis, Hobbs examinó a los pacientes del Dallas Heart Study. En efecto, encontró precisamente esas mutaciones en el gen *PCSK9* que reducían los niveles de colesterol y el riesgo de enfermedad cardíaca, y cuyos efectos eran más llamativos en los afroamericanos. Y lo que es aún más notable, encontró a una persona sana, una monitora de aeróbic afroamericana de unos cuarenta años, que era homocigótica para una mutación del *PCSK9*. No producía proteína PCSK9 y su colesterol LDL estaba en tan solo 14 mg/dL.

Vistas las pruebas de que el actuar genéticamente sobre el *PCSK9* parecía

tener un efecto radical sobre el colesterol malo, las compañías farmacéuticas se lanzaron a una carrera para desarrollar fármacos que pudieran hacer lo mismo. En una década consiguieron ser aprobados dos fármacos de anticuerpos monoclonales, uno producido por Amgen, el otro conjuntamente por Regeneron y Sanofi. Es de esperar que esas y otras entidades similares se conviertan en productoras de medicamentos de gran éxito que podrían rivalizar con las estatinas.

Demasiado a menudo los trastornos genéticos diezman las células de un tejido concreto: los músculos en la enfermedad de Duchenne, las células nerviosas en el Huntington y el Alzheimer. No existe una solución fácil para este tipo de deterioro insidioso. Pero aunque todavía estamos en los primeros tiempos, existe una posibilidad real de que al final seamos capaces de tratar ese tipo de enfermedades usando células madre. Muchas de las células del cuerpo solo son capaces de reproducirse a sí mismas —una célula hepática, por ejemplo, solo produce células hepáticas—; pero las células madre pueden generar una variedad de tipos especializados de células. En el caso más sencillo, un óvulo recién fecundado —la célula madre con el máximo potencial—, originará en último extremo cada uno de los más de doscientos tipos de células humanas reconocidas. La manera más natural de encontrar células madre es en los embriones; también se pueden encontrar en los adultos, pero esas células suelen carecer de la habilidad embrionaria para diferenciarse en cualquier tipo de célula. Los esfuerzos por aprovechar el potencial de estas células madre pluripotentes han requerido la destrucción de embriones. Esta práctica se encontró con una serie de objeciones éticas que llevaron a la imposición de restricciones en la creación de nuevas líneas de células madre embrionarias, lo que limitó la reserva de células madre disponible para la investigación, hasta que estas restricciones fueron levantadas por orden del ejecutivo en marzo de 2009, de acuerdo con las encuestas que reflejan la voluntad de la mayoría de los estadounidenses.

Como cualquier persona no creyente admitirá, que las consideraciones religiosas impidan las investigaciones sería una tragedia para la ciencia y para todas las personas que al final se puedan beneficiar de la terapia con células madre. En 2006, se produjo un avance importante, Shinya Yamanaka y sus colegas de Kyoto mostraron que la presencia de un cuarteto de factores de transcripción podría alterar el patrón de la regulación génica y reprogramar células adultas como células madre. Solo seis años después, Yamanaka compartió el Premio Nobel por su descubrimiento. Doug Melton, un experto en biología del desarrollo de la Universidad de Harvard, dedicó su carrera a la investigación con células madre después de que a su hijo Sam le diagnosticaron

diabetes tipo 1. En 2014, el grupo de Melton informó de que habían creado con éxito células beta pancreáticas a partir de células madre embrionarias humanas que secretaban insulina tras su inyección en ratones. Los medios anunciaron prematuramente un gran avance en el tratamiento de la enfermedad, habrá que invertir años de trabajo clínico antes de que esa esperanza se realice.

Por ahora, el tratamiento de las enfermedades genéticas no es capaz de reemplazar el total de las células mediante la terapia con células madre, pero sí que puede reemplazar una proteína ausente. La enfermedad de Gaucher, que afecta a 1 de cada 50.000 individuos, es una rara afección resultado de la mutación del gen de la gluco-cerebroxidasa, una enzima que ayuda a romper un tipo concreto de molécula grasa que, de otra manera, se acumula en las células del cuerpo dañándolas. En 1994, Genzyme, una empresa de biotecnología, empezó a producir una variante modificada de la enzima utilizando métodos de recombinación para aportar al paciente la proteína vital que el gen alterado no puede aportar. La terapia de reemplazamiento enzimático (ERT, *enzyme replacement therapy*) es factible y es eficaz. Pero el tratamiento es caro —unos trescientos mil dólares al año—. En 2014, la FDA aprobó un medicamento oral desarrollado por Genzyme para algunas manifestaciones de la enfermedad de Gaucher, pero el precio sigue siendo estratosférico. Las empresas de biotecnología defienden el coste de los medicamentos que combaten las llamadas enfermedades huérfanas debido al coste exorbitante del desarrollo de fármacos y a la necesidad de invertir en I + D y llevar un negocio sostenible. Los defensores de los pacientes y algunos políticos creen que algunas empresas están, simplemente, inflando los precios.

Por supuesto, los genetistas llevan mucho tiempo soñando con una forma práctica de resolver el problema más que de compensar sus efectos. El tratamiento ideal de una enfermedad genética sería hacer algún tipo de modificación genética, corregir los genes que causan el problema. El beneficio que el paciente consiga gracias a esa terapia génica le durará toda la vida, y lo que se arregle se arreglará para siempre. Hay dos procedimientos, al menos en principio: terapia génica en células somáticas, mediante la cual se modificarían los genes de las células del cuerpo del paciente; y terapia génica en línea germinal, mediante la que se modificarían los genes de los espermatozoides o de los óvulos del paciente, evitando la transmisión de la mutación dañina a la generación siguiente.

La idea de la terapia génica no es celebrada universalmente: es de esperar que una cultura preocupada por la modificación de una planta de maíz esté en contra de personas transgénicas —o de seres humanos modificados genéticamente, si se prefiere— a pesar de los potenciales beneficios. Objeciones más clamorosas aún,

y tampoco inesperadas, se hacen al concepto germinal por reservas éticas ante la alteración permanente de nuestra genética y el riesgo existente de daño genético al manipular el ADN. En la terapia génica somática, el efecto de ese daño puede ser limitado; pero en la terapia génica germinal existe la posibilidad de dañar de forma accidental un gen crucial y producir individuos con deficiencias. Incluso sus defensores —entre los que me encuentro— no sugerirían que este tipo de procedimiento se lleve a cabo hasta que no se haya demostrado que nuestras técnicas son seguras. Muchos científicos están convencidos, sin embargo, de que nunca se debería intentar la terapia germinal. Hasta hace poco, la controversia parecía puramente académica: la terapia génica germinal estaba muy por encima de nuestras capacidades técnicas. Pero eso era antes de la aparición de una nueva técnica llamada CRISPR, a la que volveré en breve. Por ahora, centrémonos en las tribulaciones de la terapia génica somática.

El primer éxito aparente de la terapia génica lo obtuvieron French Anderson, Michael Blaese y Ken Cluver, de los Institutos Nacionales de Salud, en 1990. Eligieron un trastorno muy raro denominado deficiencia de la adenosín deaminasa (ADA), en el que la falta de esa enzima inutiliza el sistema inmune y deja al individuo indefenso. El estudio experimental se realizó con dos niñas, Ashanti DeSilva, de cuatro años, y Cindy Cutshall, de nueve.

¿Cómo le disparas un gen nuevo a un paciente? En aquel momento los retrovirus eran el arma lógica de elección. Son virus mucho más benignos y delicados, por lo menos para la célula huésped: despachan nuevas copias del virus pero sin destruirla. Los científicos emplearon ingeniería genética para producir retrovirus lo más seguros posible para la terapia génica, al despojarles de todos los genes virales que no son esenciales para invadir el genoma celular del huésped.

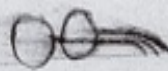
Pero ¿cómo podemos dirigirnos solo a las células afectadas por la mutación, las que necesitan el gen reemplazado? Escoger para el primer ensayo clínico de terapia génica la enfermedad ADA tenía sentido, porque las células diana en ese caso están disponibles sin dificultad —son células del sistema inmune que circulan por la sangre—. El equipo de Anderson consiguió extraer del torrente sanguíneo de ambas niñas millones y millones de células pertenecientes al sistema inmune y las cultivó en placas de Petri, donde podrían ser infectadas por un retrovirus que portara una copia funcional del gen. Una vez que el ADN natural de las células incorporó el gen de reemplazo, las células estaban preparadas para ser reintegradas al torrente sanguíneo.

Dr. James Watson

To: Dr. Watson
From: Cindy
Cutshall



Any
questions?



Cindy Cutshall, paciente pionera en la terapia génica. Después de visitar Cold Spring Harbor, me mandó un dibujo en el que aparezco en acción.

Ashanti DeSilva fue la primera en recibir el tratamiento, en septiembre de 1990. El de Cindy Cutshall se llevó a cabo cuatro meses después. Ambas recibían cada pocos meses transfusiones de las células del sistema inmune instruidas genéticamente. A la vez, continuaron con la terapia no génica de reemplazamiento de la enzima, pero en dosis reducidas —se consideraba que era demasiado peligroso exponer a las niñas a una nueva terapia sin ponerles una red de seguridad—. El experimento parecía que funcionaba: el sistema inmune de las dos niñas mejoró y eran capaces de soportar mejor pequeñas infecciones. Personalmente, puedo confirmar que cuando Cutshall vino con su familia a visitar Cold Spring Harbor en 1992 parecía una niña de once años perfectamente sana. Actualmente, ambas mujeres están sanas y son célebres, junto con sus familias, por haber desempeñado un papel histórico en el desarrollo del empleo medicinal de los genes, aun si sus casos particulares son demasiado ambiguos para ser considerados sin reservas un éxito rotundo de la terapia génica.

Los ensayos de Cutshall/DeSilva se llevaron a cabo una década después del primer experimento jamás realizado de terapia génica. El ensayo fue un fracaso y provocó tal polémica que el gobierno estranguló en la propia cuna la iniciativa recién nacida. Martin Cline era un clínico inteligente, ambicioso y dedicado a aliviar el sufrimiento de sus pacientes, en particular el de aquellos con betatalasemia. Después de haber obtenido buenos resultados en la experimentación animal, Cline pidió al comité de investigación de la Universidad de California, Los Angeles, donde trabajaba, permiso para ensayar la terapia génica con ADN no recombinante en humanos. Mientras que se estudiaba su solicitud, un Cline demasiado entusiasta organizó el tratamiento de dos mujeres fuera de Estados Unidos, una en Israel y otra en Italia. Para ello utilizó genes recombinantes, cuyo uso estaba todavía prohibido por las directrices de los NIH. A su vuelta a Los Angeles, Cline se encontró con que su solicitud había sido denegada. Cline había quebrantado todas las normas: había tratado a seres humanos sin autorización, y había usado un método que estaba incuestionablemente prohibido. Cline perdió su fuente de financiación estatal y se vio obligado a dimitir como jefe de su departamento. La terapia génica había perdido a su pionero.

El episodio de Cline no es en absoluto el último en el que los científicos que intentan practicar la terapia génica han tenido problemas con las autoridades que

establecen las normas. Por desgracia, fue necesaria la muerte de un paciente en un ensayo clínico de terapia génica para que recordásemos este juicioso mensaje: la terapia génica es peligrosa y requiere de una supervisión estricta de todos los procedimientos en los que están implicados seres humanos. Jesse Gelsinger murió por dos causas, porque no sabemos lo suficiente para pronosticar con total seguridad la respuesta individual a la terapia génica y también porque los científicos tomaron atajos inaceptables.

En 1999, Gelsinger, un adolescente de Arizona, oyó hablar de un experimento que estaba haciendo James Wilson, director del Instituto de Terapia Génica Humana de la Universidad de Pensilvania. Gelsinger padecía la deficiencia de la ornitina carbamilasa (OTC), anomalía hereditaria que reduce la capacidad del hígado para procesar la urea, un producto natural del metabolismo proteico. Cuando no se trata, la enfermedad puede ser letal, y aunque Gelsinger padecía una forma moderada de la enfermedad, quiso ofrecerse como voluntario con la esperanza de ayudar a encontrar la curación para él mismo y para otros que estuvieran como él. La terapia de Pensilvania usaba como vector del gen un adenovirus (uno del mismo grupo que los virus del catarro común). Pocas horas después de que le inyectasen los virus que transportaban a su hígado la versión normal del gen de la OTC, Gelsinger empezó a tener fiebre. Le siguió una infección implacable con coágulos y hemorragias hepáticas. Jesse Gelsinger murió tres días después de la inyección.

La muerte del adolescente supuso un mazazo no solo para su familia sino también para toda la comunidad investigadora. Un examen detallado reveló que a pesar de que dos pacientes incluidos en el mismo estudio ya habían dado signos de toxicidad hepática, no se había informado de ello a las autoridades ni tampoco a los voluntarios incluidos en el estudio. La tragedia supuso un duro golpe para el avance de la terapia génica. Durante un tiempo, la FDA detuvo todos los experimentos similares en la universidad y en otros lugares. El presidente Clinton hizo un llamamiento para que mejorasen los estándares de los «consentimientos informados»[\[8\]](#), enfatizando el derecho de los sujetos experimentales a ser correctamente informados de todos los riesgos potenciales. Así es que si algo bueno ha salido de la muerte de Gelsinger es que se ha reforzado la supervisión del Estado sobre los ensayos clínicos en humanos.

Los grupos de investigación sobre terapia génica todavía no se habían recuperado del golpe, cuando llegaron del otro lado del océano noticias alentadoras acerca de un éxito importante. En el año 2000, un equipo del Hospital Necker de París liderado por Alain Fischer utilizó la terapia génica en dos niños que padecían inmunodeficiencia combinada grave (SCID, *Severe Combined Immunodeficiency*) y habían vivido aislados desde su nacimiento. Se

utilizó un retrovirus para introducir el gen en las células extraídas de los bebés, como se había hecho en el tratamiento contra el ADA, y posteriormente las células fueron reinyectadas. Pero la innovación notable que introdujeron los franceses fue que las células que iban a modificar las extrajeron de la médula ósea de los bebés, con el objetivo de asegurar que la reparación genética se autoperpetuaría. Cuando se reproducen las células madre, no solo aumenta el número de dichas células sino también el número de células somáticas especializadas en las que se diferencian de manera natural. Por lo tanto, todas las células T producidas a partir de las células madre modificadas portarán también el gen insertado, haciendo innecesarias las transfusiones repetidas de células modificadas.



Cuando todo era de color de rosa: Alain Fischer y Marina Cavazzana-Calvo anuncian el triunfo de su terapia genética en abril del año 2000.

Y eso es exactamente lo que pasó: diez meses después, se encontraron en ambos pacientes células T que contenían la copia funcional del gen ausente, y sus sistemas inmunes funcionaban tan bien como el de cualquier otro niño. El método de Fischer se ha utilizado desde entonces en otros niños con SCID. Después de un largo y no siempre favorable comienzo, la terapia génica había conseguido un éxito indiscutible. Pero las celebraciones con champán duraron poco tiempo. En octubre de 2002 los médicos descubrieron que uno de los dos pacientes originales tenía leucemia, un cáncer de médula ósea. La conclusión inevitable fue que la terapia génica curó la SCID del bebé, pero como efecto secundario causó la leucemia —un recordatorio aleccionador de que, igual que otros tratamientos con fármacos de rutina, la medicina genética también está sujeta a consecuencias involuntarias—.

Los casos de Gelsinger y de la leucemia materializaron muchas de las difíciles cuestiones que todavía quedan por resolver en la terapia génica somática antes de que se pueda utilizar de forma generalizada en medicina. Pero el campo está madurando, y ha cosechado éxitos notables en el tratamiento de pacientes con cáncer, hemofilia y una forma rara de ceguera. El radiante nuevo rostro de la terapia génica podría ser Corey Haas, quien en septiembre de 2008 se sometió a una cirugía ocular en el Hospital Infantil de Filadelfia, irónicamente, a unos pocos kilómetros de donde murió Gelsinger. Cuatro días después, se puso a gritar a la entrada del zoológico de Filadelfia cuando vio el sol por primera vez. Corey padece una extraña forma de ceguera hereditaria recesiva llamada amaurosis congénita de Leber (LCA, *Leber congenital amaurosis*), causada por un defecto del gen *RPE65*, que produce una proteína de la retina que está implicada en la detección de la luz. El gen *RPE65* se le administró en una inyección utilizando otro tipo de vector, el virus adenoasociado (AAV), que parece ser inofensivo en humanos y tiene preferencia por integrar su ADN en un sitio específico del genoma humano, lo que minimiza el riesgo de corromper un gen esencial.

Sin embargo, algunos defensores de la terapia génica tienen prisa por acelerar sus progresos. En 2015, Elizabeth Parrish, consejera delegada de BioViva, una empresa de biotecnología de Seattle, hizo historia cuando, con cuarenta y cuatro años, se sometió a un controvertido procedimiento de terapia génica en un intento por revertir el envejecimiento. Como no estaba aprobada por la FDA, Parrish fue a una clínica en Colombia, donde recibió una infusión de telomerasa

empleando un vector AAV. BioViva afirma que Parrish es «el primer ser humano del que se tiene conocimiento público que ha sido rejuvenecido con éxito mediante terapia génica», y asegura que la longitud de sus telómeros ha aumentado. Aunque suelo admirar a quienes se arriesgan, temo que la terapia génica pueda enfrentarse a otro gran retroceso si la cruzada de Parrish falla.

En la actualidad, la terapia génica implica mucho más que simplemente transportar una secuencia de ADN funcional para sustituir a un gen dañado. En 2006, dos científicos estadounidenses, Andy Fire y Craig Mello, compartieron el Premio Nobel por el descubrimiento de un proceso biológico llamado ARN interferente (ARNi). El ARNi es un mecanismo natural que utilizan los organismos para detectar y degradar el material genético extraño. Adaptar este proceso para conseguir apagar el ARN anormal producido por los genes mutados antes de que el guion genético pueda leerse para producir la proteína correspondiente puede suponer una vía interesante para tratar muchas enfermedades. A pesar de los reveses sufridos en los primeros ensayos clínicos de ARNi, empresas biotecnológicas como Alnylam están persiguiendo una serie de objetivos como la hemofilia, la hipercolesterolemia y la hepatitis.

Una estrategia más precisa de la medicina genética sería, en lugar de añadir simplemente una copia sana de un gen, ser capaz de distribuir un parche reparador que pueda corregir o arreglar realmente la secuencia de ADN defectuosa. La estrategia que ha cautivado de verdad a la comunidad científica es la que aprovecha el extraordinario potencial terapéutico de un fenómeno natural de edición de genes llamado CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas). Estas secuencias naturales de ADN son la base de un sistema inmune rudimentario de los microbios, pero los científicos las han adaptado de forma brillante para editar cualquier gen. Mediante el acoplamiento de una molécula de ARN guía a medida cuyo objetivo es una secuencia diana con una nucleasa bacteriana (comúnmente Cas9), los científicos pueden extraer una secuencia concreta de ADN —por ejemplo, una que alberga una mutación genética— y reemplazarla por un parche personalizado. En poco tiempo, los laboratorios de todo el mundo han adaptado el sistema CRISPR/Cas9 para que funcione en toda clase de tipos celulares, de plantas y animales. El potencial desarrollo de esta técnica debe mucho a la colaboración investigadora de Jennifer Doudna, de la Universidad de California en Berkeley, y Emmanuelle Charpentier, del Instituto Max Planck de Biología de las Infecciones de Berlín. En 2014, la pareja ganó el multimillonario Premio Breakthrough, una primera

señal de lo prometedor del método. Otros estudios posteriores de Feng Zhang del MIT demostraron que el sistema podría editar genes en células humanas, pero fue Zhang quien recibió la primera patente de esta tecnología.





La realeza CRISPR: la comunidad científica reconoce ampliamente la gran contribución de Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna (imagen superior, en la entrega del Japan Prize), y de Feng Zhang (imagen inferior), aunque sus respectivas instituciones pelean por la supremacía de patentes.
(arriba) cortesía de la Japan Prize Foundation; (abajo) Broad Institute.

En un campo en el que el bombo mediático acompaña por sistema a cualquier avance tecnológico, CRISPR está poniendo el listón muy alto. Cuando escribo esto, se está librando una gran disputa por las patentes entre las universidades en las que Doudna y Zhang hicieron sus descubrimientos, y sus ramificaciones se dejarán sentir desde las salas de juntas de las empresas biotecnológicas hasta la Academia Sueca en Estocolmo. Ya se han creado decenas de modelos de animales diferentes con la tecnología CRISPR. Los investigadores han creado células hepáticas en ratones adultos para corregir el gen defectuoso de un modelo de tirosinemia hereditaria, entre otros trastornos. Los expertos creen que los tejidos más accesibles, como el ocular, pulmonar y las células sanguíneas, serán probables objetivos terapéuticos en un futuro cercano. A finales de 2016, los investigadores chinos anunciaron que habían empleado CRISPR para diseñar las células T de un paciente con cáncer de pulmón con la intención de aumentar su respuesta inmune al tumor (véase el capítulo 14).

CRISPR podría ser también una herramienta revolucionaria contra enfermedades infecciosas devastadoras como la malaria o el zika; por ejemplo, diseñando los genomas de los mosquitos como parte de la llamada genética dirigida, que podría volver estéril a la especie o bloquear la transmisión del parásito de la malaria o el virus. Así podrían salvarse millones de vidas, pero ¿quién sabe si la genética dirigida es completamente segura? «Ciertamente, liberar insectos que has editado en un laboratorio entraña riesgos», dice Anthony James, investigador de la Universidad de California en Irvine. «Pero creo que el peligro de no hacerlo es mucho mayor.»[\[9\]](#)

No es de extrañar que las innumerables aplicaciones de CRISPR hayan planteado cuestiones éticas de calado, la mayor de ellas, si la técnica debe usarse para corregir cambios permanentes en la línea germinal humana. Volveré sobre este tema en el próximo capítulo.

A medida que me hacía mayor, mi herencia irlandesa por parte de la familia de mi madre me producía una callada inquietud. Mi ambición era ser el chico más listo de la clase, y sin embargo los irlandeses eran el blanco de todas las burlas al respecto. Además, me habían contado que antiguamente los letreros que anunciaban puestos de trabajo vacantes terminaban a menudo con «Irlandeses, abstenerse». Todavía no estaba dotado para comprender que semejante discriminación podría tener que ver con más de una justa valoración de las aptitudes irlandesas. Solo sabía que aunque yo mismo poseía un montón de genes irlandeses no había pruebas de que fuera estúpido. Así que pensaba que el intelecto irlandés, y las deficiencias por las que se le conocía, debía de haber sido moldeado por el entorno irlandés, no por los genes; la crianza, y no la naturaleza, era la culpable. Ahora que conozco algo de la historia irlandesa, puedo ver que mi conclusión juvenil no estaba muy lejos de la verdad. Los irlandeses no son en absoluto estúpidos, pero los británicos trataron por todos los medios de que lo fueran.

La conquista de Irlanda por Oliver Cromwell constituye seguramente uno de los episodios más brutales de la historia. Culminó con el destierro de la población nativa irlandesa a las regiones subdesarrolladas e inhóspitas del oeste del país, como Connaught, mientras que el botín del este, más saneado, se repartió entre los partidarios del regente, quien comenzaría a imponer las costumbres inglesas en la provincia conquistada. Con la llegada de los protestantes, que estaban convencidos de que las herejías católicas constituían un billete de ida a la perdición, Cromwell proclamó en 1654 que los irlandeses tenían dos opciones: podían «irse al infierno o a Connaught». En aquel momento probablemente no estaba claro qué era peor. Al considerar que el catolicismo era la raíz del «problema irlandés», los británicos tomaron medidas draconianas para suprimir la religión y con ello, esperaban, la cultura y la identidad nacional irlandesas. El siguiente periodo de la historia irlandesa se caracterizó, por lo tanto, por una especie de *apartheid* tan severo en su conjunto como el practicado ignominiosamente en Sudáfrica, en el que la base de la discriminación era la

principal diferencia: la religión más que el color de la piel.

Entre las «leyes penales» aprobadas para «prevenir un ulterior crecimiento del papismo», la educación era un objetivo especial. Un decreto de 1709 incluía las siguientes disposiciones:

Cualquier persona de la religión papista que públicamente enseñe en las escuelas o instruya a jóvenes en una casa privada, o ejerza de ujier o ayudante de un maestro de escuela protestante, será perseguida.

El descubrimiento que lleve a la detención y condena de todo arzobispo, obispo, vicario general, jesuita o monje papistas, u otra persona que ejerza jurisdicción eclesiástica extranjera será recompensado con 50 libras; 20 libras por cada sacerdote regular o sacerdote seglar sin registrar descubierto; y 10 libras por cada maestro, ujier o ayudante papistas. Dicha recompensa será recaudada de los habitantes papistas del condado donde se encuentren[1].

Los británicos tenían la esperanza de que los jóvenes irlandeses que asistían a escuelas protestantes auspiciadas por los británicos se apartaran del catolicismo. Vana esperanza: haría falta algo más que opresión, o incluso liberalidad, para separar a los irlandeses de su religión. El resultado fue un movimiento educativo clandestino y espontáneo, las «escuelas encubiertas», con maestros católicos itinerantes que daban clases secretas en emplazamientos al aire libre que cambiaban constantemente. Las condiciones eran a menudo espantosas, como advirtió un visitante en 1776: «Se deberían llamar también escuelas-zanja, pues he visto más de una llena de escolares»[2]. Pero hacia 1826, de un total de quinientos cincuenta mil estudiantes, unos cuatrocientos tres mil estaban matriculados en escuelas encubiertas. Cada vez más el símbolo romántico de la resistencia irlandesa lo constituían esas escuelas que inspiraron al poeta John O'Hagan a escribir:

*Aún agazapados bajo el seto protector,
o tumbados sobre helechos de montaña,
el maestro y sus alumnos se reúnen aviesamente para aprender*[3].

Pero si los británicos no lograron su objetivo de imponer la conversión religiosa, sí tuvieron éxito en menoscabar la calidad de la educación de generaciones de irlandeses a pesar de los heroicos esfuerzos de los maestros encubiertos. Hubiera sido más apropiado identificar el consiguiente arquetipo del irlandés «estúpido» con el del irlandés «ignorante», un legado directo de las políticas anticatólicas de Cromwell y sus sucesores.

Y así es como mi conclusión juvenil no iba desencaminada: la llamada maldición de los irlandeses fue en realidad el resultado de la crianza (el desarrollo en un entorno de oportunidades educativas inferiores a las normales)

más que de la naturaleza (los genes irlandeses). Por supuesto, hoy en día nadie, ni siquiera el inglés más fanático, puede afirmar legítimamente que los irlandeses no son tan listos como otras personas. El actual sistema educativo de Irlanda ha hecho más que deshacer el daño de la época de la escuela encubierta: la población irlandesa es en la actualidad una de las mejor educadas del planeta. Mi razonamiento juvenil sobre el asunto, aunque absurdamente falto de una información veraz, me enseñó no obstante una lección muy valiosa: el peligro de suponer que los genes son responsables de las diferencias que vemos entre los individuos o grupos. Corremos el riesgo de equivocarnos enormemente a menos que estemos seguros de que los factores ambientales no han desempeñado el papel más decisivo.

Esta tendencia a preferir las explicaciones basadas en la «crianza» a las que tienen sus raíces en la «naturaleza» ha tenido una utilidad social en la reparación de generaciones de intolerancia. Desgraciadamente, en la actualidad hemos cultivado demasiado una cosa buena. La epidemia de corrección política nos ha llevado a un punto en el que hasta la posibilidad de que la diferencia tenga una base genética es una patata caliente: hay una resistencia en buena medida falaz a admitir el papel que nuestros genes desempeñan casi con total seguridad en la diferenciación de un individuo de otro.

La ciencia y la política son hasta cierto punto inseparables. La conexión es evidente en países como Estados Unidos donde una proporción considerable del presupuesto para la investigación científica depende de las asignaciones del gobierno elegido democráticamente. Pero la política se entromete también en la búsqueda del conocimiento de una forma más sutil. El programa científico refleja las preocupaciones de la sociedad, y las consideraciones sociales y políticas acaban con demasiada frecuencia pesando más que las puramente científicas. El ascenso de la eugenesia, una respuesta por parte de algunos genetistas a las inquietudes sociales imperantes de la época, es un ejemplo de ello. Con una base científica débil hasta el punto de desaparecer, el movimiento progresó principalmente como un vehículo pseudocientífico para los prejuicios extraordinariamente poco científicos de hombres como Madison Grant y Harry Laughlin.

Los científicos evitan cuidadosamente cuestiones que tengan repercusiones abiertamente políticas e incluso aquellas otras cuya posible tendencia política no es tan evidente. Hemos visto, por ejemplo, que los genetistas han descuidado un rasgo humano tan obvio como el color de la piel. Es difícil culparles: al fin y al cabo, teniendo a disposición tantos temas interesantes para investigar, ¿por qué

elegir uno que podría crearles problemas con la prensa popular o, peor aún, hacerles merecedores de una mención honorífica en la propaganda de la supremacía blanca? Pero la aversión a la polémica tiene una dimensión política aún más práctica y más insidiosa. Resulta que los científicos, como muchos de los componentes del mundo académico, tienden a ser liberales y votan a los demócratas. Aunque ninguno es capaz de decir qué parte de su afiliación se debe a los principios y qué parte es meramente pragmática, se da el caso de que los gobiernos demócratas son invariablemente más generosos en materia de investigación que los republicanos(28). De este modo, al haberse apuntado al extremo liberal del espectro político y al encontrarse en un clima intolerante de verdades que no se ajustan a su ideología, la mayoría de los científicos evitan cuidadosamente la investigación que pudiera destapar tales verdades. El hecho de que se conformen debidamente con la línea predominante de la ortodoxia liberal —que busca honrar y acreditar la diferencia huyendo de toda consideración de su base bioquímica— es, a mi juicio, malo para la ciencia, para una sociedad democrática y en definitiva para el bienestar humano.

El conocimiento, incluso aquel que puede perturbarnos, es seguramente preferible a la ignorancia, por muy dichosa que esta última pueda ser a corto plazo. Con demasiada frecuencia, sin embargo, la inquietud política favorece la ignorancia y su aparente seguridad: más vale que no estudiemos la genética del color de la piel, reza el temor no expresado, no sea que los propagandistas opuestos a la mezcla de razas se hagan de algún modo con semejante información. Pero este mismo conocimiento genético puede ser realmente de una utilidad vital para personas como yo, cuya tez irlandés-escocesa es vulnerable al cáncer de piel en regiones más soleadas que Tipperary o la isla de Sky, de donde son oriundos los antepasados de mi madre. De igual modo, la investigación genética de las diferencias de capacidad mental entre las personas puede plantear cuestiones desagradables; pero ese conocimiento constituiría también una ventaja para los educadores, pues les permitiría desarrollar una experiencia educativa del individuo teniendo en cuenta sus capacidades. La tendencia imperante es centrar la atención en la hipótesis más desfavorable y huir de una ciencia que pudiera dar origen a la polémica; es hora ya, me parece, de que examinemos los beneficios.

No existe legitimación racional alguna para que la genética moderna evite ciertas cuestiones simplemente porque el desprestigiado movimiento eugenésico se interesara en su día por ellas. La diferencia decisiva es esta: Davenport y los que eran como él sencillamente carecían de herramientas científicas con las que descubrir una base genética para cualquiera de los rasgos de conducta que estudiaron. Su ciencia no estaba preparada para revelar realidades materiales que

habrían confirmado o refutado sus especulaciones. En consecuencia, todo lo que «vieron» fue lo que desearon ver —una práctica que realmente no merece el nombre de ciencia— y a menudo llegaron a conclusiones manifiestamente reñidas con la verdad: por ejemplo que la «debilidad mental» se transmite como un rasgo autosómico recesivo. Cualesquiera que sean las repercusiones de la genética moderna, esta no tiene nada que ver con semejante forma de razonamiento. Actualmente, si encontramos una cierta mutación en el gen asociado a la enfermedad de Huntington, podemos estar seguros de que su poseedor contraerá la enfermedad. La genética humana ha pasado de la especulación a los hechos. Las diferencias en la secuencia de ADN son inequívocas; no están expuestas a la interpretación.

No deja de ser irónico que los que están más preocupados por lo que pudiera revelar la genética sin control son los que lideran la politización de los conocimientos más básicos de la especialidad. Consideremos, por ejemplo, el descubrimiento de que la historia de nuestra especie supone que no existen diferencias genéticas fundamentales entre los grupos que tradicionalmente se han distinguido como «razas»: se ha insinuado que por regla general nuestra sociedad debe, de acuerdo con ello, dejar de admitir la categoría «raza» en todo contexto, eliminándola, por ejemplo, de las historias médicas. Esta teoría supone que la calidad del tratamiento que recibimos en un hospital puede variar dependiendo de cómo identifiquemos nuestra etnicidad en el formulario de ingreso. No hay duda de que el racismo puede encontrarse en las filas de cualquier profesión, incluida la medicina. Pero no está del todo claro qué protección puede conferir el anonimato étnico en el formulario una vez que nos encontremos cara a cara con un médico intolerante. Lo que sí está más claro, sin embargo, es el peligro de retener información que puede ser importante para el diagnóstico. Es un hecho que algunas enfermedades tienen unos mayores índices de incidencia en el seno de ciertos grupos étnicos en comparación con el conjunto de la población humana: los nativos norteamericanos de la tribu Pima tienen una propensión especial a la diabetes tipo II; los afroamericanos tienen muchas más probabilidades de padecer anemia falciforme que los irlandoamericanos; la fibrosis quística afecta principalmente a las personas de origen noreuropeo; la enfermedad de Tay-Sachs es mucho más común entre los judíos asquenazíes que otras. Esto no es fascismo, ni racismo ni la inoportuna intrusión del Gran Hermano. Es una cuestión tan sencilla como hacer el mejor uso posible de toda la información disponible.

La ideología —de la clase que sea— y la ciencia son, en el mejor de los casos,

aliados incompatibles. La ciencia puede realmente descubrir verdades desagradables, pero lo decisivo es que son verdades. Todo esfuerzo, sea malévol o bienintencionado, por ocultar la verdad o impedir su divulgación es destructivo. En nuestra sociedad libre, los científicos dispuestos a ocuparse de cuestiones con ramificaciones políticas han tenido que pagar un precio injusto con demasiada frecuencia. Cuando en 1975 E.O. Wilson, de Harvard, publicó *Sociobiología*, un monumental análisis de los factores evolutivos que inspiran el comportamiento de animales que van desde las hormigas —su propia especialidad— hasta los hombres, se enfrentó a reproches tanto en publicaciones especializadas como en los medios de comunicación populares. Un libro contrario a Wilson publicado en 1984 tenía un título que lo decía todo: *Not in our genes* (*No en nuestros genes*). Wilson fue atacado incluso físicamente cuando los opositores al determinismo genético que creían percibir en su obra le arrojaron una jarra de agua durante un acto público. De igual modo, Robert Plomin, cuyo trabajo sobre la genética de la inteligencia humana abordaremos de inmediato, encontró un ámbito académico tan hostil en Estados Unidos que dejó la Universidad Estatal de Pensilvania y se marchó a Inglaterra.

Inevitablemente, las pasiones se exaltan cuando la ciencia amenaza con alterar o redefinir nuestros supuestos sobre la sociedad humana o nuestro juicio sobre nosotros mismos —nuestra identidad como especie y nuestras identidades en cuanto individuos—. Qué pregunta podría ser más radical que esta: ¿le debe más lo que soy a una secuencia de A, T, G y C heredada de mis padres, o a las experiencias que he tenido desde que el espermatozoide de mi padre y el óvulo de mi madre se fusionaron hace muchos años? Fue Francis Galton, el padre de la eugenesia, el primero en plantearla como una cuestión de naturaleza frente a crianza. Y las consecuencias se extendieron a áreas menos filosóficas y más prácticas. ¿Todos los estudiantes de matemáticas nacen iguales?, por ejemplo. Si la respuesta es no, puede que sea una pérdida de tiempo y de dinero hacer tragar ecuaciones diferenciales a personas como yo que simplemente no están dotadas para ello. En una sociedad construida sobre un ideal de igualdad, la idea de que todos los hombres no nacen iguales constituye un anatema para mucha gente. Y en ello no solamente hay mucho en juego, sino que los problemas son muy difíciles de resolver. Un individuo es el resultado tanto de los genes como del entorno: ¿cómo podemos desenredar los dos factores para determinar el alcance de la contribución de cada uno? Si estuviéramos tratando con ratas de laboratorio, podríamos realizar una serie de experimentos sencillos de reproducción y cría en condiciones específicas uniformes. Pero, felizmente, los hombres no son ratas, de modo que resulta difícil obtener datos ilustrativos. Esta combinación entre la importancia del debate y la casi imposibilidad de resolverlo

satisfactoriamente contribuye a una incesante y acalorada discusión. Pero una sociedad libre no debería huir de las preguntas francas hechas con sinceridad. Y lo que es decisivo es que las verdades que descubramos sean después aplicadas solo de forma ética.

A falta de datos fidedignos, el debate naturaleza/crianza estaba enteramente sometido a los vientos caprichosos del cambio social. A comienzos del siglo xx, durante el apogeo del movimiento eugenésico, la naturaleza era la reina. Pero cuando se manifestaron las falacias de la eugenesia, que culminaron con sus terroríficas aplicaciones por parte de los nazis y otros, la crianza comenzó a cobrar ventaja. En 1924, John Watson (sin relación de parentesco con el autor), el padre estadounidense de una influyente escuela de psicología denominada «conductismo», resumía así su punto de vista con respecto a la crianza:

Denme una docena de críos sanos y bien formados, y mi propio mundo específico para criarlos, y les garantizo que tomaré aleatoriamente uno de ellos y le instruiré para que se convierta en el tipo de profesional que yo elija: médico, abogado, artista, comerciante y, sí, hasta pordiosero y ladrón, con independencia de sus talentos, inclinaciones, tendencias, capacidades, vocaciones y raza de sus antepasados[4].

La idea de un niño como *tabula rasa* —como una página en blanco en la que la experiencia y la educación pueden escribir cualquier futuro— encaja exactamente dentro del programa liberal que tuvo origen en la década de 1960. Los genes (y el determinismo que simbolizaban) estaban excluidos. Dejando a un lado la herencia, los psiquiatras predicaban que un trastorno mental era el producto de diversas presiones medioambientales, una afirmación que provocó una infinita sensación de culpabilidad y paranoia entre los padres de los afectados: ¿en qué nos equivocamos?, preguntaban. La *tabula rasa* sigue siendo el paradigma preferido entre los defensores, políticamente inamovibles, de algunas ideas cada vez más insostenibles sobre el desarrollo humano. Entre algunos partidarios incorregibles del movimiento feminista, por ejemplo, el concepto de que existen diferencias biológicas —genéticas— en las aptitudes cognitivas entre géneros es sencillamente impensable: los hombres y las mujeres son igualmente capaces de aprender cualquier tarea, punto. El hecho de que en determinados ámbitos se encuentre hombres con mayor frecuencia y mujeres en otros es, como dirían estos teóricos, simplemente el resultado de presiones sociales divergentes: la página del varón está inscrita con un destino, la de la mujer con otro, y empieza con cubrir con una manta rosa a la niña y con una azul al niño.

Actualmente estamos contemplando un viraje de la postura «criancista» extrema encarnada por el otro Watson. Y no es una coincidencia que este alejamiento del conductismo coincida con nuestros primeros atisbos de la genética que preside la conducta. Como vimos en el capítulo 9, durante años la genética humana se quedaba atrás con respecto a la de las moscas de la fruta y otras criaturas, pero el desarrollo del Proyecto Genoma Humano y el análisis de decenas de miles de genomas humanos en los años transcurridos ha hecho avanzar la genética humana a pasos agigantados, y particularmente el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hereditaria. No obstante, algunos estudios se han orientado hacia cuestiones que no son de índole médica. Robert Plomin, por ejemplo, utilizó este método para ir en busca de genes que influyan sobre el CI aprovechando una reunión anual en Iowa de escolares superdotados de todo el país. Con un CI promedio de 160, estos chicos ligeramente asustadizos eran un punto de partida evidente para buscar genes que pudieran afectar al CI. Plomin comparó sus ADN con los de una muestra de chicos «normales» con CI corrientes como el suyo y el mío(29) —y realmente encontró una débil asociación entre un marcador genético del cromosoma 6 y el CI estratosférico—. Había una razón para sospechar que un gen o varios genes de esa región pudieran contribuir en cierto modo al CI.

Naturalmente, cualquier mecanismo que gobierne un rasgo tan complejo puede implicar varios genes. En la actualidad, los científicos que escudriñan el genoma en busca de genes que están asociados con rasgos complejos de conducta tienen herramientas mucho más poderosas a su disposición. En 2014, se publicaron los resultados de un extensísimo estudio de asociación de genoma en más de cien mil individuos. Las conclusiones eran ambivalentes: por un lado, los datos apuntaban a tres genes o regiones específicos (en los cromosomas 6, 8 y 10) que podían estar asociados con el rendimiento cognitivo. Por otro lado, los supuestos efectos de estos «genes listos» son inquietantemente pequeños, y la variante de ADN implicada en el cromosoma 6 está alejada de la región identificada por Plomin. Como hemos visto antes con el caso de la esquizofrenia, podría ser necesario desarrollar estudios sobre un millón de personas o más para poder desentrañar efectivamente el papel de un gen particular —todos ellos casi demasiado pequeños para poder medirse— en la genética de la inteligencia.

Otro camino para identificar los genes asociados con la inteligencia es identificar los genes que están afectados (o que faltan) en los individuos que manifiestan discapacidad intelectual u otras formas de discapacidad cognitiva. Este enfoque ha cosechado algunos frutos durante los últimos años. Hans-Hilger Ropers, genetista médico del Instituto Max Planck de Genética Molecular en Berlín, ha realizado un análisis exhaustivo del genoma de ciento treinta y seis

familias consanguíneas (endogámicas) de Irán y de otros países y ha conseguido identificar más de cincuenta nuevos genes asociados con discapacidades intelectuales, muchos de los cuales señalan vías importantes del desarrollo cerebral normal.

Y hasta una sólida base genética podría no manifestarse a no ser que también te educaran en un ambiente en el que el aprendizaje y el pensamiento gozaran de más estima que la diversión. Pero el descubrimiento, y el reconocimiento, de toda base molecular de la inteligencia es un adelanto que solo podría fomentar la revolución genética.

Antes de que se conocieran los marcadores genéticos, la base de la genética conductual la constituían los estudios sobre gemelos. Los gemelos se presentan en dos variedades: dicigóticos (DZ, *dizygotic*), lo que significa que ambos individuos se desarrollan a partir de dos óvulos distintos fecundados por diferentes espermatozoides, y monocigóticos (MZ, *monozygotic*), los cuales proceden de un único óvulo fecundado que durante el desarrollo precoz — normalmente en el estadio de ocho o dieciséis células— se divide en dos. Los gemelos DZ no son más parecidos genéticamente que dos hermanos cualesquiera, pero los gemelos MZ son genéticamente idénticos. Los gemelos MZ son, por lo tanto, siempre del mismo sexo, mientras que los gemelos DZ pueden serlo o no. Sorprendentemente, no hace mucho tiempo que comprendimos por primera vez esta diferencia fundamental entre los tipos de gemelos. En 1876, cuando Francis Galton sugirió por vez primera que los gemelos podrían ser de utilidad para determinar las aportaciones relativas de la herencia y la crianza, no conocía todavía esta diferencia (cuya base se había descubierto solo dos años antes), y supuso erróneamente que era posible que dos gemelos de diferente sexo derivaran de un único óvulo fecundado. Sin embargo, sus últimas publicaciones dejan ver que finalmente el mensaje llegó a su destino.

La gestación de gemelos MZ se produce en general en unos cuatro por cada mil embarazos y aparentemente no es más que un accidente aleatorio. Por su parte, la gestación de gemelos DZ puede venir de familia y varía de unas poblaciones a otras: un grupo de Nigeria encabeza la lista con cuarenta embarazos de gemelos DZ por cada mil, mientras que en Japón constituyen solo un tres por mil.

La premisa básica del clásico estudio de gemelos es que ambos miembros de un par de gemelos del mismo sexo se crían de la misma manera (es decir, reciben «crianzas» similares). Supongamos que estamos interesados en una característica cuantificable como la altura. Si DZ1 y DZ2 fueran criados con la misma dieta, el mismo amor y demás, cualquier diferencia de altura entre ellos sería atribuible a

algún efecto combinado de diferencias genéticas o diferencias sutiles de crianza que hayan podido introducirse (por ejemplo, DZ1 siempre se acaba la leche; DZ2 nunca). Pero si seguimos el mismo programa con MZ1 y MZ2, el hecho de que estos gemelos sean genéticamente idénticos elimina el factor de la variación genética; cualquier diferencia de altura debe estar en función solo de esas sutiles diferencias ambientales. Así pues, en igualdad de condiciones, los gemelos MZ tenderán a ser más parecidos en altura que los gemelos DZ, y en la medida en que esto es cierto nos da una idea de cuánto influyen los factores genéticos en la altura. De igual modo, en la medida en que los gemelos MZ tienen CI más parecidos que los gemelos DZ refleja el efecto de la variación genética en el CI.



Gemelos idénticos asisten a una convención anual celebrada en Twinsburg, Ohio.

Este tipo de análisis se puede aplicar también a la herencia de enfermedades genéticas. Decimos que los gemelos son «concordantes» si ambos padecen la enfermedad. Un aumento de la concordancia cuando pasamos de los gemelos DZ a los MZ apoyaría la afirmación de que la enfermedad tiene una marcada base genética: por ejemplo, los gemelos DZ son concordantes en un 25 por ciento en el caso de la diabetes de aparición tardía (si un gemelo la tiene, hay una posibilidad entre cuatro de que el otro la tenga también), mientras que los gemelos MZ son concordantes para esta enfermedad en un 95 por ciento (si uno de los gemelos la tiene, entonces diecinueve veces de cada veinte la tiene también el otro). Conclusión: la diabetes de aparición tardía tiene un marcado componente genético. Sin embargo, incluso en este caso, el ambiente desempeña un papel evidente: si no fuera así, veríamos una concordancia del 100 por ciento en los gemelos MZ.

La metodología de este tipo de estudio de gemelos ha sido criticada desde hace mucho tiempo: los padres de gemelos MZ tienden a tratarlos de un modo más parecido que cuando se trata de gemelos DZ. A veces, los padres hacen de la igualdad un fetiche virtual: por ejemplo, a los gemelos MZ se les viste a menudo exactamente igual, una costumbre que se extiende misteriosamente a la edad adulta. Esta es una crítica legítima por cuanto el parecido más pronunciado de los gemelos MZ (comparado con el de los DZ) se interpreta como una prueba de la influencia genética, cuando en realidad podría ser simplemente el reflejo de una misma crianza compartida por los MZ. Y aquí hay un nuevo aspecto del mismo problema: ¿cómo decir si un par de gemelos del mismo sexo es DZ o MZ? «Es fácil», se responde, «Solo hay que mirarlos». Falso. En una proporción de casos pequeña pero significativa, los padres confunden a sus gemelas DZ por gemelas MZ (y de este modo tienden a someterlas a la mismísima rutina de crianza —el mismo vestido rosa de volantes para cada una—); y a la inversa, un pequeño porcentaje de padres de gemelas MZ las toman erróneamente por DZ (vistiendo a una de rosa y volantes y a otra de verde chillón). Afortunadamente, el análisis de huellas de ADN ha rescatado los estudios de gemelos de esta comedia de enredos. La prueba puede determinar con toda seguridad si el par es realmente lo que se supone que es, ya sea DZ o MZ. Los grupos cuya identidad se ha confundido sirven después de control experimental perfecto del análisis: por ejemplo, la diferencia de altura en gemelos DZ no puede achacarse a diferencias de crianza si los padres les estaban criando como MZ.

Tal vez no hay estudio de gemelos que tenga un atractivo popular mayor que

el análisis de MZ separados al nacer. En tales casos, los ambientes en los que se crían son a menudo muy distintos, de modo que unas semejanzas tan pronunciadas hay que atribuir las a lo que los gemelos tienen en común: los genes. Es un buen material para escribir un artículo: hay informes sobre MZ separados al nacer que resulta que tienen, ambos, sofás de terciopelo rojo y perros llamados Ernest. Sin embargo, por muy sorprendentes que sean estas semejanzas, lo más probable es que sean meras coincidencias. Casi con toda seguridad no existe un gen que codifique la preferencia por la tapicería de terciopelo rojo, o la inclinación por escoger un mismo nombre para un perro. Estadísticamente, si de dos personas cualesquiera se hace una lista de mil características —marca y modelo de coche, programa de televisión favorito, etcétera—, inevitablemente se encontrarán algunas que coincidan, pero estas son las que se divulgan en la prensa, generalmente en la columna *Believe it or not* («Aunque no te lo creas»). Mis coautores y yo hemos tenido alguna vez un Volvo familiar y nos gusta tomar un cóctel o dos, pero no estamos ni remotamente emparentados.

Los estudios de gemelos han tenido una historia de altibajos. Parte de su mala fama deriva de la polémica que rodeó a sir Cyril Burt, el eminente psicólogo británico que tanto hizo por introducir el uso de gemelos en los estudios de la genética del CI. Tras su muerte en 1971, un minucioso examen de su obra indicó que parte de ella era fraudulenta; algunos afirman que sir Cyril no tenía inconveniente en inventarse de vez en cuando unos cuantos gemelos si necesitaba reforzar el tamaño de las muestras. La verdad de estas acusaciones sigue siendo materia de debate, pero una cosa es innegable: el episodio arrojó una sombra de sospecha no solo sobre los estudios de gemelos, sino también sobre todos los intentos de comprender la base genética de la inteligencia. En realidad, la combinación del caso Burt y la inmediata sensibilidad política hacia el tema ha hecho disminuir las investigaciones por el recorte del flujo de los fondos de ayuda. Sin dinero no hay investigación. En la Universidad de Minnesota, Tom Bouchard, un ilustre científico cuyo monumental informe de 1990 sobre gemelos criados por separado redefinió los estudios de gemelos, tuvo tales dificultades para conseguir fondos que se vio obligado a acudir humildemente a una organización de derechas que apoya la genética conductual más allá de su propio y dudoso programa político. Entre las primeras lumbreras del Pioneer Fund, la institución financiera fundada en 1937, se cuenta Harry Laughlin, el genetista experto en pollos que encontramos en el capítulo 1 y que desvió su atención hacia los hombres accediendo a la vanguardia del racismo científico estadounidense. El propósito de la institución era «la mejora de la raza con referencia especial al pueblo de Estados Unidos». Que auténticos

investigadores como Bouchard tengan que verse enfrentados a elegir entre buscar semejante patrocinador corrupto o ver morir su trabajo representa una dura crítica a los organismos federales que financian la investigación científica. Los dólares de los impuestos se asignan según el mérito político más que el científico.

El estudio de gemelos de Bouchard reveló que los genes influían considerablemente en numerosos rasgos de la personalidad, medidos mediante el uso de pruebas psicológicas normalizadas. De hecho, más del 50 por ciento de la variabilidad observada en una serie de características —la tendencia a ser religioso, por poner un ejemplo— estaba causada normalmente por la variación implícita en los genes. Bouchard concluyó que, sorprendentemente, la educación tenía poca influencia sobre la personalidad: «En múltiples mediciones de personalidad y carácter, intereses profesionales y preferencias para pasar el tiempo libre, y actitudes sociales, los gemelos MZ criados por separado son casi tan similares como los gemelos MZ criados juntos»[\[5\]](#). Dicho de otro modo, cuando se trata de componentes cuantificables de la personalidad, la naturaleza parece triunfar sobre la crianza. Esta falta de efecto de la educación sobre el desarrollo de la personalidad ha dejado perplejo incluso a Bouchard. La educación tiene poca influencia y, sin embargo, los datos siguen mostrando una influencia considerable del entorno. Existen diferencias entre los componentes de un par de gemelos MZ independientemente de que sean criados juntos o separados. ¿Podría existir un aspecto del entorno distinto de la educación? Se ha sugerido que una experiencia prenatal diferente, la vida de un feto en el útero, puede ser importante; incluso pequeñas diferencias en esta etapa del desarrollo precoz —cuando al fin y al cabo se está formando el cerebro— pueden tener un efecto significativo en lo que vamos a ser. Hasta los gemelos MZ pueden encontrarse en marcos uterinos muy distintos merced a los caprichos naturales de la implantación —el alojamiento del embrión en la pared del útero— y el desarrollo de la placenta. La creencia popular de que todos los gemelos MZ comparten una única placenta (y, por lo tanto, se encuentran en un ambiente uterino similar) es errónea: el 25 por ciento de los pares MZ tienen placentas distintas. Diversos estudios han mostrado que estos gemelos se diferencian más entre ellos que los pares que han compartido una sola placenta.

El gran problema con el que han tropezado todos los estudios de gemelos es la genética de la inteligencia. ¿Qué parte de nuestro ingenio está determinada por nuestros genes? La experiencia cotidiana es suficiente para demostrar que hay mucha variación por el mundo. Cuando enseñaba en Harvard llegué a conocer estrechamente el modelo que nos es familiar: en toda población hay unos cuantos que verdaderamente no son demasiado brillantes, unos cuantos que son

de una inteligencia inquietante y una gran mayoría con una inteligencia ubicada en la media. El hecho de que el marco fuera Harvard, donde la población había sido preseleccionada en función de la inteligencia, no cambia nada: las mismas proporciones se mantienen sea cual sea el grupo. Esta distribución en forma de campana puede describir por supuesto casi cualquier rasgo humano que represente una variable: la mayoría de nosotros somos de talla media, pero entre nosotros los hay que son altísimos y los hay que son bajísimos. Pero cuando se utiliza para describir variaciones de la inteligencia humana, la curva de la campana ha demostrado que puede levantar una polvareda de rechazo. La razón es que en una tierra de igualdad de oportunidades, donde cada uno de nosotros es libre de ir tan lejos como le lleve el ingenio, la inteligencia es un rasgo con profundas repercusiones socioeconómicas: su medida es una predicción de cómo le irá a uno en la vida. Y así, el debate naturaleza-crianza se enreda con las nobles aspiraciones de nuestra sociedad meritocrática. Pero dada la compleja interacción de los dos factores, ¿cómo podemos juzgar fidedignamente el peso de cada uno de ellos? Los padres inteligentes no solo transmiten los genes de la inteligencia; también tienden a criar a sus hijos de un modo que favorezca el desarrollo intelectual, confundiendo de este modo los efectos de los genes y el entorno. Por este motivo tienen tanto valor los meticulosos estudios sobre gemelos, ya que nos permiten analizar los elementos de la inteligencia.

El estudio de Bouchard, así como sus precedentes, han hallado que nada menos que el 70 por ciento de la variación del CI se puede atribuir a la variación genética correspondiente: un sólido argumento a favor de la supremacía de la naturaleza sobre la crianza. Pero ¿significa esto realmente que nuestro destino intelectual está sellado en gran parte por nuestros genes, que la educación (incluso nuestro libre albedrío) tiene poco que ver con quiénes somos? En absoluto. Como sucede con todos los rasgos, está muy bien ser el afortunado poseedor de genes favorables, pero la crianza puede tener mucha influencia en la posición de cualquier individuo, al menos dentro de la extensa región central de la curva, donde las variaciones de condición social están determinadas principalmente.

Consideremos el caso de un grupo en Japón, los Buraku. Se trata de los descendientes de unos japoneses que en el antiguo régimen feudal habían sido condenados a realizar las tareas «sucias» de la sociedad, como el sacrificio de animales. A pesar de la modernización de la sociedad japonesa, los Buraku siguen siendo forasteros depauperados y marginados, con un CI promedio de diez a quince puntos por debajo de la media nacional japonesa. ¿Son genéticamente inferiores o su CI es simplemente un reflejo de su humilde condición en Japón? Parece más bien lo segundo: los Buraku que han emigrado a Estados Unidos,

donde no se les distingue de los demás japoneses, han mostrado un incremento del CI y con el tiempo la diferencia de quince puntos con sus compatriotas desaparece. La educación tiene importancia.

En 1994, Charles Murray y Richard Herrnstein publicaron *The Bell Curve*, en donde sostenían que, a pesar del bien demostrado efecto de la educación, las discrepancias en la puntuación media del CI de diferentes razas podían atribuirse a los genes. Fue una afirmación tremendamente polémica, pero no tan simple como muchos han supuesto. Murray y Herrnstein comprendieron que la observación combinada de una base genética del CI y de las diferencias de CI promedio entre grupos no conducía directamente a la conclusión de que los genes son responsables de tales diferencias. Imaginemos que sembramos las semillas de una especie vegetal concreta cuya altura varía genéticamente. Pongamos un grupo de semillas en una batea con tierra de calidad superior y otro en una batea con tierra de mala calidad: en ambas bateas observamos una variación en la altura; algunas plantas son más altas que otras, como es de esperar dada la variación genética. Observamos también que la altura media de las plantas de la batea con tierra de mala calidad es menor que la media de las de la batea con tierra de calidad superior. El entorno, representado por la calidad de la tierra, ha afectado a las plantas. Mientras que la genética es el factor dominante que determina las diferencias de altura entre las plantas de una batea —todos los demás factores son iguales—, la genética no tiene nada que ver con las diferencias observadas entre las dos bateas.

¿Atañe este mismo razonamiento a los afroamericanos cuyas medidas de CI están por detrás de las de otros estadounidenses? Ya que los índices de pobreza entre los primeros son relativamente altos, y una gran proporción de individuos están implantados en la tierra educativa de mala calidad de los barrios pobres del centro de las ciudades, es seguro que el entorno contribuye a su bajo rendimiento en las pruebas del CI. Sin embargo, según Murray y Herrnstein, la discrepancia es tan grande que es probable que el entorno no pueda explicarlo todo. De igual modo, únicamente los factores ambientales no pueden revelar por qué los asiáticos, en general, tienen unos CI promedio más altos que otros grupos raciales. Admito que medir las variaciones de la inteligencia promedio entre grupos étnicos no es una idea con la que me guste vivir. Pero aunque las afirmaciones de *The Bell Curve* siguen siendo cuestionables, no debemos permitir que las inquietudes políticas nos impidan investigarlas más a fondo.

Tal vez no exista una prueba más alentadora del papel del entorno en la inteligencia humana que el efecto Flynn, el fenómeno de la tendencia global ascendente del CI que lleva el nombre del psicólogo neozelandés que lo describió por primera vez. Desde los primeros años del siglo xx, el incremento ha oscilado

entre nueve y veinte puntos por generación en Estados Unidos, Gran Bretaña y otros países industrializados de los que se dispone de datos fidedignos. Con nuestro conocimiento de los procesos evolutivos, podemos estar seguros de una cosa: no estamos contemplando un cambio genético en la población global. No; más bien hay que reconocer que estos cambios son en gran parte fruto de la mejora de las condiciones generales tanto de la educación como de la salud y la nutrición. Otros factores todavía desconocidos desempeñan sin duda un papel, pero el efecto Flynn sirve para dejar bien sentado que incluso un rasgo cuya variación está determinada en gran parte por las diferencias genéticas es a la larga significativamente moldeable. No somos meras marionetas de cuyas cuerdas solamente tiran nuestros genes.

Antes de abandonar el tema de los estudios de gemelos, volvamos a una suposición que planteé anteriormente: que los gemelos MZ son genéticamente indistinguibles. Si bien es cierto que la secuencia de tres mil millones de bases es idéntica en los gemelos MZ, pueden existir diferencias significativas en las modificaciones químicas en todo su genoma. Este hecho, objeto de estudio de un campo llamado epigenética, es de gran importancia no solo para el desarrollo humano normal sino también en los casos de enfermedades comunes como el cáncer, la diabetes y muchas otras.

La epigenética trata del conjunto de modificaciones químicas que ocurren en distintos momentos durante el desarrollo y que gobiernan la activación de genes concretos. Si pensamos en el genoma como una orquesta, la regulación epigenética sería el director (o al menos uno de los directores). Dos de los ejemplos más importantes de modificación epigenética son la metilación del ADN y la modificación de histonas. La adición de un grupo químico metilo a los nucleótidos C en la secuencia de ADN, así como la modificación química (acetilación) de residuos específicos en las proteínas histónicas en torno a las cuales se enrolla la doble hélice son interruptores clave en el desarrollo tanto de la salud como de la enfermedad. Un ejemplo fundamental de regulación epigenética es la inactivación de uno de los dos cromosomas X en las células femeninas. El fenómeno de la inactivación de X, también denominado lionización, fue observado por primera vez en ratones por la difunta genetista británica Mary Lyon, y proporciona una respuesta clara para un enigma genético: ¿cómo es posible superar el inevitable desequilibrio genético causado por la diferencia en el número de cromosomas X en los hombres y las mujeres? Las células masculinas (XY) solo expresan genes de un único cromosoma X, mientras que las células femeninas (XX) deberían, por derecho, producir el doble de proteína a partir de su doble ración de genes ligados a X. ¿Por qué debería importarnos este desequilibrio? La cuestión es que las células son muy

sensibles a la cantidad de proteína que se produce. Recordemos que el síndrome de Down está causado por una sola (tercera) copia adicional del cromosoma 21. Se trata del más pequeño de todos los cromosomas humanos y, sin embargo, los efectos del desequilibrio que produce esa copia adicional son de largo alcance. La lionización es una solución epigenética para el desequilibrio XX / XY femenino/masculino. Durante el desarrollo embrionario femenino, uno de los dos cromosomas X se congela aleatoriamente y se pone en un estado firme y empaquetado inaccesible llamado heterocromatina.

El hecho de que un par de embriones gemelos MZ compartan la misma secuencia de ADN no significa necesariamente que el ADN vaya a estar sujeto al mismo patrón de marcas químicas. Aquí tenemos, por lo tanto, un mecanismo que podría explicar al menos parte de la heredabilidad ausente que se ha señalado antes con respecto a los estudios de asociación del genoma completo. Una nueva dimensión para los estudios de gemelos es el análisis de gemelos MZ que muestran diferencias en la manifestación de enfermedades que pueden ser atribuidas a variaciones en la modificación epigenética. En pocas palabras, los investigadores están buscando regiones del genoma de gemelos MZ que, por lo demás, sean idénticos, que estén metiladas de forma distinta y que puedan estar, al menos, relacionadas con una discordancia en el riesgo de padecer una enfermedad y, a lo máximo, ser la causa de esta discordancia. Aunque aún en fase temprana, estos estudios están arrojando resultados prometedores en muchos rasgos comunes, entre ellos los trastornos mentales y las enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, Tim Spector y sus colegas del King's College de Londres estudiaron el ADN de veintisiete pares de gemelos MZ y descubrieron que varias regiones promotoras génicas mostraban diferencias de metilación en individuos con diabetes tipo 2. Varias de estas regiones se corresponden con genes que ya han estado implicados en los estudios tradicionales de asociación del genoma. Es de esperar que este enfoque no solo aumente nuestra comprensión de las rutas clave de las enfermedades comunes, sino que pueda revelar también posibles dianas farmacológicas y biomarcadores.

La epigenética es hoy una estimulante área de investigación. Hace tiempo que comprendimos muchas de las formas en que los genes se activan y desactivan, pero la epigenética nos proporciona un nuevo grupo de mecanismos reguladores. Hemos visto anteriormente que los genes pueden activarse o desactivarse en respuesta a desencadenantes ambientales —la presencia del azúcar lactosa hace que las bacterias activen genes que producen enzimas que metabolizan la lactosa—, pero la mayoría de estas respuestas son de plazo corto: cuando la lactosa se

consume, la producción de enzimas digestivas de lactosa se apaga. Por el contrario, los mecanismos epigenéticos pueden dar lugar a cambios de acción relativamente larga en la actividad de los genes que pueden transmitirse de una generación de células a la siguiente. Así, la epigenética puede tener importancia para la diferenciación tisular en el desarrollo: las células renales, por ejemplo, expresan un cierto conjunto de genes específicos de las células renales que pueden ser regulados epigenéticamente de forma tal que las nuevas células renales derivadas de las antiguas hereden las mismas marcas epigenéticas específicas para el riñón y, por lo tanto, tengan activado el mismo conjunto de genes. Los biólogos de células madre están aprendiendo cada vez más sobre los detalles moleculares del modo en que una sola célula —un óvulo fertilizado— puede dar lugar, a través del desarrollo, a decenas de tipos de células distintas, cada una con el mismo ADN en su interior pero con una expresión génica tejido-específica distinta.

Que las modificaciones epigenéticas pueden transmitirse de una generación de células a la siguiente no supone ninguna controversia. Lo que sí es controvertido es la cuestión de si estas modificaciones pueden transmitirse de una generación animal a la siguiente. Es difícil ver cómo podría producirse esto, porque el nuevo individuo desciende de una sola célula, el óvulo fertilizado, que, en el lenguaje de los biólogos de células madre, tiene que ser *totipotente*, capaz de producir todos los tipos de células descendientes: musculares, nerviosas, renales, hepáticas, etc. Por lo tanto, el óvulo no puede tener el perfil epigenético de, por ejemplo, una célula renal (o de cualquier otro tipo de célula concreta), así que presumiblemente el ADN que entra en los óvulos y los espermatozoides se limpia de marcas epigenéticas, con el resultado de que el óvulo fertilizado es el equivalente epigenético de una pizarra en blanco. Pero hay estudios que sugieren algo interesante, que algunas marcas epigenéticas pueden sobrevivir a este proceso de limpieza epigenética del espermatozoides y el óvulo, lo que significaría que hay aspectos de la experiencia vital de los progenitores —y de las modificaciones epigenéticas resultantes de esa experiencia— que pueden transmitirse a su descendencia.

El hallazgo de que nuestra conducta tiene un considerable componente genético no debería sorprendernos; en realidad sería mucho más sorprendente si este no fuera el caso. Somos producto de la evolución: indudablemente, la selección natural ejerció entre nuestros antepasados una fuerte influencia sobre todos los rasgos que han participado en nuestra supervivencia. La mano humana, con su maravilloso dedo oponible, es el resultado de la selección natural. Por lo tanto,

en el pasado tuvo que haber diversas formas de la mano y fue la selección natural la que favoreció la versión que ahora tenemos promoviendo la propagación de las variaciones genéticas en las que se basaba; de este modo, la evolución aseguraba que cada miembro de nuestra especie estuviera dotado de este bien sumamente valioso.

La conducta ha sido también decisiva para la supervivencia humana y, por consiguiente, gobernada con rigor por la selección natural. Probablemente, nuestro entusiasmo por los alimentos grasos y dulces evolucionó de esta manera. Nuestros antepasados siempre se vieron acuciados a satisfacer sus necesidades alimenticias; por lo tanto, la propensión a aprovechar por completo todos los alimentos ricos en energía, cuando podían conseguir alguno, resultaba enormemente beneficiosa. La selección natural habría favorecido cualquier variación genética que asegurase un gusto por las cosas dulces ya que los golosos sobrevivían mejor. Hoy en día, esos mismos genes son el azote de todo aquel que habita en cualquier lugar del mundo donde haya abundancia de alimentos y se esfuerza por mantener la línea: lo que era adecuado para la adaptación de nuestros antepasados es hoy inadecuado.

La nuestra es una especie tremendamente social; es lógico, por lo tanto, deducir que la selección natural favoreció antiguamente las adaptaciones genéticas que facilitaban la interacción social. No solo habrían evolucionado los gestos, como la sonrisa, como un medio para indicar a los demás miembros del grupo el estado de ánimo, sino que probablemente también se habrán producido fuertes presiones selectivas a favor de las adaptaciones psicológicas que le permitían a uno juzgar las intenciones de los demás. Los grupos sociales son víctimas del parasitismo; siempre hay individuos que pretenden beneficiarse de su pertenencia al grupo sin contribuir al bien general. La capacidad para detectar a semejantes gorriones es vital para el éxito de una dinámica social de colaboración. Y aunque ya no revoloteamos en pequeños grupos alrededor de un fuego en el que se está asando la cena comunal, puede que nuestra facultad para percibir el ánimo y las motivaciones mutuas proceda, no obstante, de aquellas primeras fases de nuestro desarrollo como especie social.

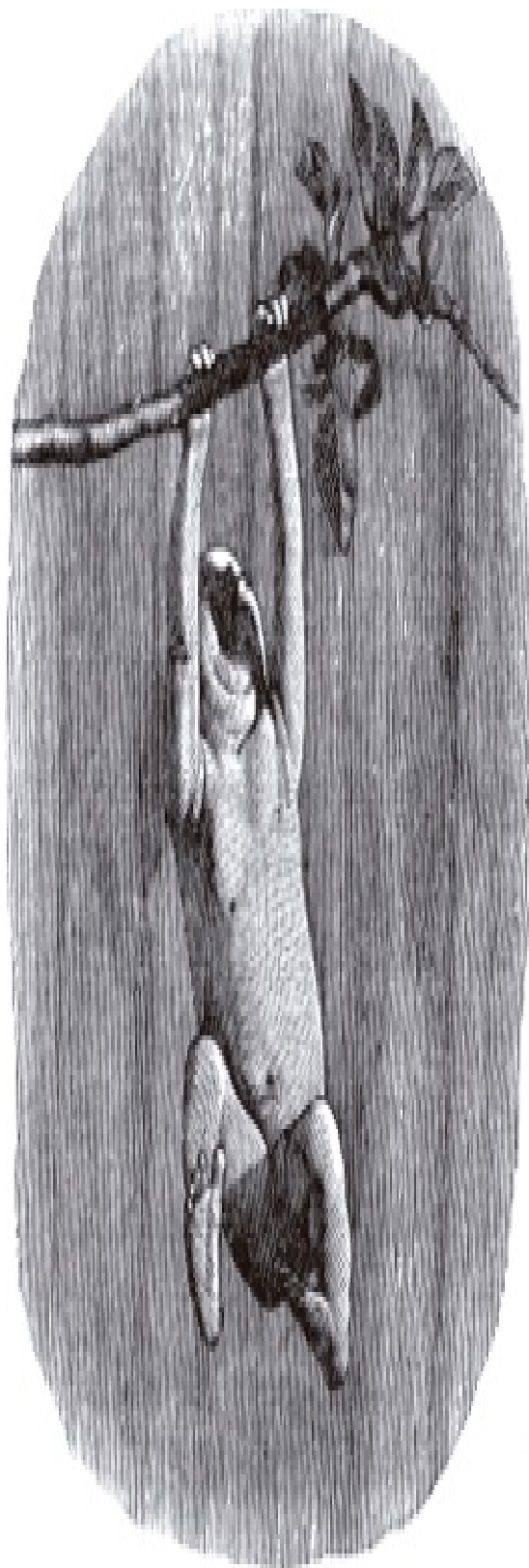


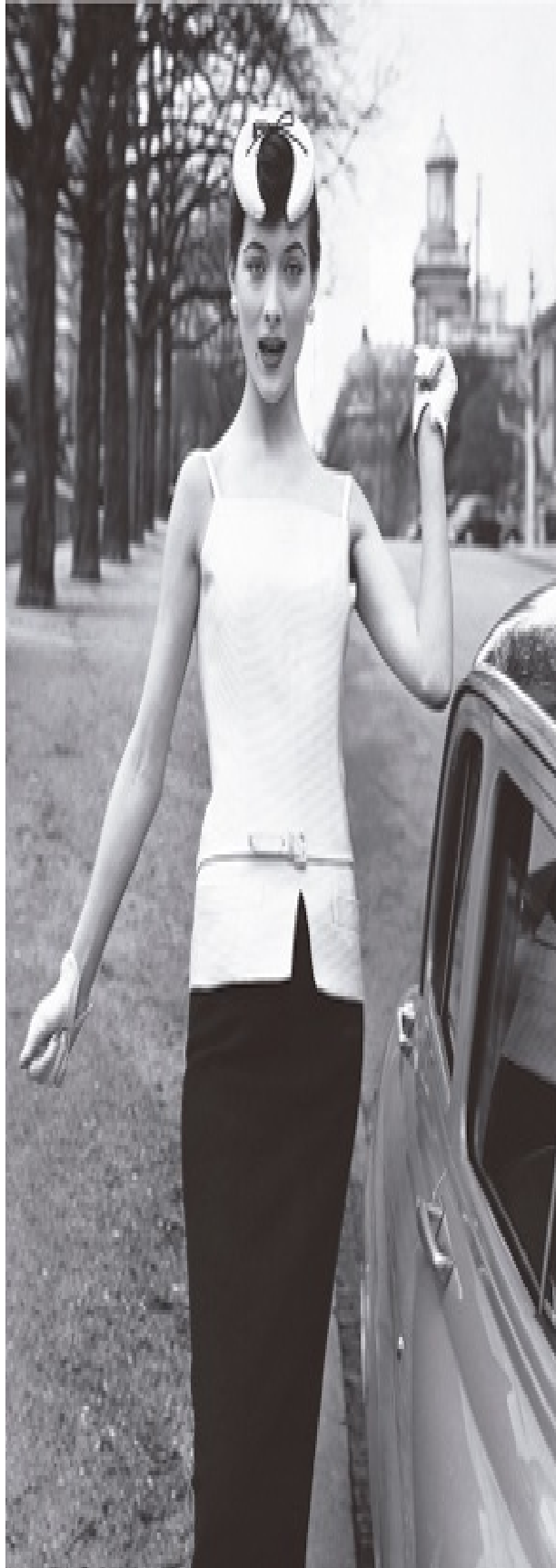
Ilustración victoriana de un bebé haciendo lo que le sale de forma natural.

Desde la publicación en 1975 del libro de E.O. Wilson *Sociobiología*, los enfoques evolutivos para comprender la conducta humana han evolucionado ellos mismos, dando lugar a la moderna disciplina de la psicología evolutiva. Lo que se estudia en este campo de investigación son aquellos denominadores comunes de nuestra conducta —la naturaleza humana, las características que todos compartimos ya se trate de un habitante de las regiones montañosas de Nueva Guinea o de una parisina—, rasgo a rasgo en relación con alguna ventaja adaptativa del pasado. Algunas de tales correlaciones son sencillas y relativamente indudables: el reflejo de agarrar de un recién nacido, por ejemplo, tan fuerte que un bebé puede usar sus manos y pies para suspender todo su peso corporal, es probablemente un legado del tiempo en que la habilidad de agarrarse a una madre peluda era importante para la supervivencia de la cría.

Sin embargo, la psicología evolutiva no limita su esfera de acción a semejantes facultades terrenales. ¿Es la representación relativamente baja de mujeres en las ciencias matemáticas de todo el mundo un hecho cultural universal, o pudiera ser que siglos de evolución han seleccionado el cerebro masculino y femenino para diferentes propósitos? ¿Podemos comprender en términos estrictamente darwinianos la tendencia de hombres mayores a casarse con mujeres jóvenes? Con la probabilidad de que una adolescente produzca más hijos que una de treinta y cinco años, ¿podría considerarse que estos hombres sucumben al poder del sistema de circuitos evolutivos que insta a cada uno de ellos a maximizar el número de descendientes? De igual modo, ¿se sienten atraídas las mujeres jóvenes por hombres mayores acaudalados porque la selección natural ha obrado en el pasado a favor de tal preferencia: un hombre poderoso con muchos recursos? Por ahora, todas las respuestas a estas preguntas son meras conjeturas. Sin embargo, a medida que descubrimos más acerca de los genes que sustentan la conducta, confío en que la psicología evolutiva cambiará su posición actual desde los márgenes de la antropología al meollo mismo de la disciplina.

Por ahora, el poder de los genes para influir sobre la conducta es más evidente en otras especies, cuya naturaleza podemos manipular realmente utilizando artimañas genéticas. Una de las más antiguas y más eficaces es la selección artificial, utilizada desde hace mucho tiempo por los ganaderos para aumentar la producción de leche en las vacas y la calidad de la lana en las ovejas. Pero sus aplicaciones no se han limitado a los rasgos que, como estos, tienen un valor agropecuario. Los perros descienden de los lobos, posiblemente de aquellos que

solían merodear alrededor de los asentamientos humanos en busca de desperdicios ayudando con ello convenientemente a la eliminación de basuras. Se cree que se hicieron merecedores por primera vez del título de «mejor amigo del hombre» hace diez mil años, coincidiendo aproximadamente con el origen de la agricultura. En el breve tiempo transcurrido, la diversidad anatómica y conductual producida por los criadores de perros ha sido algo que literalmente llama la atención. Las exhibiciones caninas son celebraciones del poder de los genes y cada raza es efectivamente una raza genética aislada, una imagen inmóvil en la espectacular película de la diversidad genética canina. Desde luego, considerar las diferencias morfológicas es de lo más sorprendente y divertido: la bola peluda llamada pequinés; el tosco y greñado mastín inglés, que puede llegar a pesar más de ciento treinta y cinco kilos; el alargado perro tejonero; el bulldog de cara aplastada. Pero lo que encuentro más impresionante son las diferencias de conducta.



La maravilla cultural que constituye el *Homo sapiens*. Dos conceptos opuestos de elegancia: París, década de 1950, y las regiones montañosas de Papúa Nueva Guinea. La psicología evolutiva busca los denominadores comunes que subyacen tras las divergencias de nuestra conducta.

Está claro que no todos los perros de una misma raza se comportan igual (ni se parecen); pero normalmente los de la misma raza tienen mucho más en común mutuamente que con ejemplares de otras razas. El perdiguero labrador es cariñoso y dócil; el galgo es brusco; el perro pastor escocés reunirá todo lo que tenga a su alcance aunque no tenga que hacerlo con un rebaño de ovejas; el pit bull, como nos recuerdan de vez en cuando las noticias, es la encarnación canina de la agresión. Algunas conductas están tan profundamente arraigadas que se han convertido en tópicos. Pensemos en la complicada postura de un perdiguero «haciendo la muestra»: eso no es un «truco estúpido» que se enseñe a cada perro, sino una parte intrínseca de la estructura genética de la raza. A pesar de la diversidad, todos los perros actuales siguen siendo miembros de una especie, lo que significa que, en principio, hasta la pareja más desigual aparentemente puede producir descendencia, como demostró un perro tejonero en 1972 cuando logró inseminar a una perra gran danés dormida. El resultado fueron trece «grandes tejoneros».

Si bien la base de la mayor parte de la conducta es seguramente poligénica — influida por muchos genes—, unas cuantas manipulaciones genéticas sencillas en ratones revelan que alterar incluso un único gen puede tener un efecto conductual importante. En 1999, el neurólogo de Princeton Joe Tsien utilizó sofisticadas técnicas de ADN recombinante para crear un «ratón inteligente», con copias extras de un gen que produce una proteína que actúa como receptor de señales químicas en el sistema nervioso. El roedor transgénico de Tsien procedía mejor que los ratones normales en toda una serie de pruebas de aprendizaje y memoria; por ejemplo, se le daba mejor resolver laberintos y retener ese conocimiento. Tsien llamó «Doogie» a esta estirpe de ratón en honor al médico precoz que interpretaba Neil Patrick Harris en la serie de televisión *Doogie Howser, M.D* (*Un médico precoz*). En 2002, Catherine Dulac, en Harvard, descubrió que eliminando un gen de un ratón suyo podía afectar el procesamiento de la información química contenida en las feromonas, los olores que los ratones utilizan para comunicarse. Mientras que los ratones macho atacarán normalmente a otros machos y tratarán de aparearse con las hembras, los ratones manipulados de Dulac no conseguían distinguir entre machos y hembras e intentaban aparearse con cualquier ratón que encontraban. La conducta maternal en los ratones también está sujeta a la manipulación específica de género de un solo gen. Las hembras cuidan instintivamente de sus

crías, pero en la facultad de Medicina de Harvard, Jennifer Brown y Mike Greenberg encontraron la forma de impedir este sentimiento innato eliminando la función de un gen llamado *fos-B*. Un ratón modificado de este modo, por lo demás enteramente normal, simplemente abandona a su prole.



El efecto de un único gen. Arriba, una madre ratón normal muy atenta a sus crías. La madre de abajo, cuyo gen *fos-B* carece de función, ignora a sus recién nacidos.

Los roedores nos han proporcionado incluso un indicio de la base mecánica de lo que en los humanos llamamos «amor» (en los roedores la denominación es menos romántica: «apareamiento»). Los ratones de campo son comunes por toda Norteamérica. Aunque todos ellos se parecen mucho, las diferentes especies tienen estilos de vida muy distintos. El ratón de la pradera es monógamo, lo que significa que las parejas se unen de por vida, pero su pariente cercano, el ratón montés es promiscuo: un macho se aparea y se va a otra parte, y a lo largo de su vida la hembra produce camadas de varios machos distintos. ¿Qué diferencias podrían inspirar unas estrategias sexuales tan divergentes? Las hormonas proporcionan la primera mitad de la respuesta. En todos los mamíferos, la oxitocina participa en muchos aspectos de la maternidad: estimula tanto las contracciones durante el parto como la producción de leche para el recién nacido. De este modo también desempeña un papel en la creación del vínculo entre una madre y su cría. ¿Podría la misma hormona engendrar otro tipo de vínculo, uno entre miembros de una pareja de ratones de la pradera? De hecho lo hace, conjuntamente con otra hormona de diversos mamíferos de jardín, la vasopresina, conocida principalmente por controlar la producción de orina. Pero ¿por qué el ratón montés, que también produce ambas hormonas, es un animalito tan licencioso comparado con su primo de la pradera? Resulta que la clave está en los receptores de la hormona, las moléculas que se unen a las hormonas circulantes iniciando una respuesta de la célula a la señal hormonal.



Una pareja de ratones de la pradera apareada recientemente examina la secuencia de ADN del gen que les hace ser tan excesivamente amorosos.

Centrando su atención en el receptor de la vasopresina, Tom Insel, psiquiatra de la Universidad de Emory, halló una diferencia importante entre las especies de ratones campestres, no en el gen del receptor propiamente dicho, sino en una región de ADN contigua que determina cuándo y dónde se activa el gen. Como consecuencia, la distribución de receptores de vasopresina en el cerebro es muy distinta en el ratón de la pradera y el ratón montés. Pero ¿explica por sí sola esta diferencia en la regulación del gen por qué una especie es, en términos humanos, cariñosa y la otra seductora? Aparentemente sí. Insel y su colega Larry Young insertaron el gen de la vasopresina del ratón de la pradera, con su región reguladora adyacente, en un ratón corriente de laboratorio (una especie que es típicamente promiscua como el ratón montés). Si bien los ratones transgénicos no se volvieron románticos enseguida, Insel y Young observaron un marcado cambio en su conducta. Más que hacer lo típico de aparearse con una hembra y luego abandonarla sin más, el macho transgénico parecía por el contrario tiernamente solícito hacia la hembra. Resumiendo, la adición del gen, aunque no garantizaba el amor eterno, al parecer hacía que el ratón afectado no se comportara como una rata.

No debemos olvidar que la función del cerebro humano sigue estando a un millón de kilómetros de distancia de la de un ratón. Ningún roedor, ya sea de las montañas o las praderas, ha producido todavía una obra de arte importante. No obstante, sigue valiendo la pena tener presente esa lección imponente del Proyecto Genoma Humano: nuestro genoma y el del ratón son asombrosamente semejantes. El programa genético básico que gobierna tanto a los ratones como a los hombres no ha cambiado mucho a lo largo de los setenta y cinco millones de años de evolución desde que nuestros linajes se separaron.

Imposibilitados para reprimir o intensificar la función de genes específicos como puede hacerse en los ratones, los especialistas en genética humana dependen de lo que podría llamarse «experimentos naturales» —cambios genéticos espontáneos que influyen sobre la función cerebral—. Muchos de los trastornos genéticos mejor descritos afectan al rendimiento mental. El síndrome de Down, causado por la posesión de una copia de más del cromosoma 21, produce un descenso del CI y, en muchos casos, un carácter risueño cautivador. Las personas que padecen el síndrome de Williams, causado por la pérdida de una pequeña

porción del cromosoma 7, tienen también CI bajos, pero a menudo poseen un talento inexplicable para la música.

Pero estos son ejemplos en los que los aspectos mentales de un trastorno determinado son realmente efectos secundarios de una disfunción que abarca todo el sistema. Por eso nos dicen relativamente poco acerca de la particular genética de la conducta. Es algo así como descubrir que tu ordenador no funciona durante un corte de luz. De acuerdo, ahora ya sabes que requiere electricidad, pero has averiguado muy poco sobre los datos específicos del funcionamiento del ordenador. Para comprender la genética de la conducta necesitamos examinar los trastornos que afectan directamente al cerebro.

Entre las calamidades mentales que han atraído la atención de los cartógrafos genéticos, dos de las más temibles son el trastorno bipolar (TB, o depresión maníaca) y la esquizofrenia. Ambos tienen un componente genético indiscutible (la concordancia de la BPD en los gemelos idénticos es nada menos que de un 80 por ciento; en el caso de la esquizofrenia se aproxima al 50 por ciento), y ambos tienen un efecto devastador en la salud mental. Una de cada cien personas es esquizofrénica y la cifra es aproximadamente la misma en el caso del TB.

Como hemos visto, la cartografía de los rasgos poligénicos es difícil porque cada gen solo tiene un pequeño efecto aumentativo, y el rasgo en conjunto está mediado intensamente por el entorno —como ocurre en las dos dolencias que acabamos de comentar—. Pero la dificultad global ha generado también una mala costumbre entre los investigadores: publicar solo los resultados positivos y no comunicar el campo de posibilidades excluidas. Lo contrario es agravar el problema: el impulso comprensible, pero finalmente contraproducente, a publicar cualquier correlación que aparezca después de que otros innumerables marcadores genéticos hayan resultado un callejón sin salida. Lo ideal sería que la observación de una correlación solo fuera el comienzo de un análisis más profundo para separar los resultados significativos de la coincidencia estadística (después de todo, si probamos suficientes marcadores, deberíamos esperar ver de vez en cuando, incluso en ausencia de ligamiento genético, una correlación producida únicamente por el azar). La presión para obtener resultados lleva con demasiada frecuencia a declaraciones prematuras, de las que luego hay que desdecirse vergonzosamente cuando otros grupos no logran reproducir dichos resultados.

La búsqueda de genes tiene otros impedimentos cuando el objetivo es un trastorno mental. El diagnóstico, por mucho que los manuales de psiquiatría traten de normalizarlo, es a menudo más un arte que una ciencia. Puede que los casos sean identificados atendiendo a síntomas ambiguos, por lo que una fracción de individuos de una estirpe puede ser diagnosticada erróneamente;

estos falsos positivos dan al traste con el análisis cartográfico. Otro factor que lo complica es que los trastornos se definen y diagnostican conforme a sus síntomas y, con todo, es probable que algunas causas genéticas produzcan un conjunto similar de síntomas. De modo que los genes que sirven de base a la esquizofrenia posiblemente difieran de un caso a otro. Incluso las diferencias aparentemente manifiestas entre síndromes pueden resultar poco claras cuando se observan a través del microscopio de la genética. Desde 1957 sabemos que el TB y la depresión unipolar (el estado que se caracteriza únicamente por la depresión) son trastornos distintos desde el punto de vista genético; pero, para mayor confusión, existe un cierto solapamiento genético entre los dos: la depresión unipolar es mucho más común entre familiares de personas con TB que en la población global.

En parte por estas razones, los culpables genéticos de los trastornos mentales han resultado hasta ahora especialmente escurridizos. En los años transcurridos desde el Proyecto Genoma Humano, los resultados de los estudios de asociación de todo el genoma han arrojado más de cien supuestas variantes de ADN asociadas a la esquizofrenia. Y en varios casos, existen solapamientos intrigantes entre las regiones génicas implicadas en los estudios de la esquizofrenia y de la depresión. El mal funcionamiento de estos genes puede que sea la causa de los episodios de delirios y alucinaciones comunes al TB y la esquizofrenia. La historia de este campo de investigación está llena de grandes esperanzas venidas abajo. Hace algunos años, los genetistas de Stanford Neil Risch y David Botstein expresaron estas decepciones con acierto:

La reciente historia de estudios de ligamiento genético para [la manía depresiva] solo es comparable con el curso de la propia enfermedad. La euforia de los hallazgos de ligamiento seguida de la disforia de no poder reproducirlos [en otras poblaciones] se ha convertido en la tónica general, creando una existencia de altibajos para muchos que ejercen la genética psiquiátrica así como para sus observadores interesados^[6].

Dicho esto, yo tengo fundadas esperanzas de que estemos entrando en una era del análisis genético que pronto nos alejará de este juego irritante del «ahora lo tenemos, ahora no». Dos novedades tienen la clave. En primer lugar, el método del «gen candidato» para descubrir los genes. Con nuestro nuevo conocimiento de la secuencia del genoma humano completa y su función, podemos refinar la búsqueda como nunca antes, seleccionando los genes con funciones relacionadas con un trastorno determinado. En el caso del TB, por ejemplo, un estado aparentemente relacionado con un defecto del mecanismo mediante el cual el cerebro regula su concentración de ciertos neurotransmisores químicos como la serotonina y la dopamina, los candidatos lógicos son los genes que producen

neurotransmisores o sus receptores. En 2002, el equipo de Eric Lander en el Whitehead Institute del MIT examinó setenta y seis genes candidatos del TB. Solo en uno —un gen que codifica el factor de crecimiento nervioso específico del cerebro, la sustancia neuroquímica que se probó como posible tratamiento de la enfermedad de Lou Gehrig (véase el capítulo 5)— se encontró una correlación con el trastorno. Es interesante que este gen se encuentre en el cromosoma 11, región implicada desde hace mucho tiempo en el TB. Lamentablemente, una década más tarde el debate sobre la significación de esta asociación génica en particular sigue encendido.

Los adelantos tecnológicos en la secuenciación de ADN de nueva generación son la base de la otra razón de mi optimismo sobre la búsqueda de estos genes escurridizos. Para detectar el sutil efecto de un gen en particular, necesitamos análisis estadísticos extraordinariamente sensibles, que a su vez requieren series de datos muy grandes. Solo con la llegada de las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento y de tipografía genética hemos tenido la capacidad de reunir datos apropiados de un gran número de marcadores procedentes de un gran número de personas. Empresas de biotecnología como deCODE Genetics en Islandia identificaron genes relacionados con neurotransmisores implicados en la esquizofrenia. Hoy, una nueva ola de firmas biotecnológicas, incluida la mencionada Human Longevity fundada por mi viejo amigo Craig Venter, se están embarcando en la misión de secuenciar el genoma de cientos de miles de individuos para identificar los genes vinculados con enfermedades relacionadas con la edad. Este es el tipo de escala que requiere la identificación de los factores de riesgo genéticos de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y otros trastornos mentales. Con suerte, esto desembocará en mejores tratamientos, y en una comprensión mejor de cómo gobiernan los genes el funcionamiento de nuestro cerebro.

Sin embargo, en el caso de rasgos de los que desconocemos su base neuroquímica, es probable que continúe el viaje en la montaña rusa de las esperanzas eufóricas desvanecidas por la disforia. Este ha sido a menudo el caso en estudios de conductas no patológicas. El tristemente célebre análisis de la genética de la homosexualidad masculina realizado por Dean Hamer en 1993 es un ejemplo de ello. Su hallazgo de una región concreta en el cromosoma X que parecía correlacionarse con el hecho de ser homosexual causó sensación. De pronto, parecía posible que pudiera demostrarse que ser *gay* era una función de los genes como lo es, digamos, el color de la piel. Pero el hallazgo de Hamer no ha resistido la prueba del tiempo. No obstante, sospecho que a medida que

desarrollemos medios de análisis estadísticos más potentes (y aprendamos a reconocer y desestimar las correlaciones más débiles), acabaremos por identificar verdaderamente algunos factores genéticos que nos predispongan a nuestra orientación sexual respectiva. Pero esto no debería tomarse como una conjetura puramente determinista; nunca hay que desestimar el entorno y una predisposición no es una forma de predeterminación. Mi tez pálida puede predisponerme al cáncer de piel pero, en ausencia de los efectos de la absorción ultravioleta procedente del entorno, mis genes son meros elementos potenciales.

El otro descubrimiento de Hamer que llama la atención parece más sólido. Exploró la genética en la que se basa el impulso que incita a la novedad o al «afán de aventura», una de las cinco dimensiones clave de la personalidad definidas por los psicólogos. ¿Te agazapas en una esquina cuando tu rutina se interrumpe? ¿O te desvives por evitar un camino trillado sometiendo a un calidoscopio en constante movimiento de nuevas aventuras? Por supuesto, estos son los extremos. Las pruebas de Hamer apuntan a un efecto de variación ligero pero significativo en el gen de un receptor de la dopamina, un neurotransmisor que actúa en el cerebro. El mismo gen se ha visto también implicado en tipos concretos de búsqueda de novedades, entre ellos el consumo excesivo de drogas.

También la violencia puede ser vista a través de la lente de la genética. Algunas personas son más violentas que otras. Esto es un hecho. Y es posible que la conducta violenta esté regida por un único gen que interacciona con factores ambientales. Esto no significa, desde luego, que todos seamos portadores de un «gen de la violencia» (aunque es probable que la mayoría de los individuos violentos posean un cromosoma Y), pero hemos identificado al menos un simple cambio genético que puede conducir a estallidos de violencia. En 1978, el Dr. Hans Brunner, especialista en genética clínica del Hospital Universitario de Nijmegen, Holanda, tuvo noticia de una familia cuyos hombres solían rayar en la discapacidad intelectual y eran propensos a episodios agresivos. Brunner encontró ocho hombres en el clan que, a pesar de provenir de núcleos familiares distintos, mostraban patrones de violencia similares. Uno había violado a su hermana y posteriormente apuñalado a un guardia de prisiones; otro utilizó su coche para atropellar a su jefe después de ser reprendido suavemente por perezoso; otros dos eran pirómanos.

El hecho de que solo los hombres se vieran afectados sugería que la violencia estaba ligada al sexo. El patrón hereditario era coherente con un gen probablemente del cromosoma X y recesivo, lo que significa que normalmente no se expresaba en las mujeres en las cuales la otra copia (normal) de su segundo X compensaría las consecuencias del defectuoso. En los hombres, como solo tienen un X, la variación recesiva se expresaba automáticamente. En

colaboración con Xandra Breakfield del Hospital General de Massachusetts, encontraron que los ocho hombres violentos tenían una copia mutada —e inútil— de un gen vinculado a X que codifica la monoamino oxidasa. Esta proteína, que se encuentra en el cerebro, regula los niveles de una clase de neurotransmisores llamados «monoaminas», entre los que se cuentan la adrenalina y la serotonina.

La historia de la monoamino oxidasa no termina con los ocho holandeses violentos, sino que proporciona un indicio esclarecedor de la interacción entre los genes y el entorno, el complejo dúo de la naturaleza y la crianza que dirige toda nuestra conducta. En 2002, Avshalom Caspi y otros analizaron en el Instituto de Psiquiatría de Londres por qué algunos niños maltratados en sus hogares crecían sin mayores contratiempos de comportamiento mientras que otros terminaban siendo antisociales (en el sentido de tener una historia de problemas de conducta, no en el de preferir la compañía de las páginas web a la de la gente o de ser descubierto a menudo en las fiestas picando canapés en un rincón solitario). El estudio reveló un mecanismo genético de predicción del desarrollo: la presencia o ausencia de una mutación en la región contigua al gen de la monoamino oxidasa, el dispositivo que regula la cantidad de enzima producida. Los niños maltratados con niveles altos de la enzima tenían menos probabilidades de volverse antisociales que aquellos con niveles bajos. En este último caso, los genes y el entorno conspiran para predisponer a los niños a una vida marcada por los roces con la ley. Las niñas tienen menos probabilidades de verse afectadas porque, como el gen está localizado en el cromosoma X, deben heredar dos copias de la versión de «bajos niveles» en vez de una. Sin embargo, las niñas que tienen dos copias tienen menos probabilidades de tener tendencias antisociales similares a las de los niños afectados. Pero, de nuevo, la relación causal no se acerca en ningún caso al 100 por ciento ni en niños ni en niñas: crecer maltratado y tener bajos niveles de monoamino oxidasa no garantiza en absoluto una carrera delictiva.

Entre los descubrimientos más sorprendentes de un efecto monogénico (de un solo gen) sobre una forma compleja de conducta humana está lo que la prensa ha denominado con poca fortuna el «gen de la gramática». En 2001, Tony Monaco (en Oxford por entonces) descubrió que unas raras mutaciones en el gen *FOXP2* deterioraban la capacidad de usar y procesar el lenguaje. Los así afectados no solamente tenían dificultad para expresarse con claridad, sino que se veían bloqueados por un simple razonamiento gramatical que habitualmente no plantea problemas para un niño de cuatro años: «Todos los días yo tabo; ayer yo ____». Recordemos que el *FOXP2* codifica un factor de transcripción —un activador genético— que aparentemente desempeña un papel decisivo en el desarrollo

cerebral. Más que ejercer un efecto conductual simple y directo (como el de la monoamino oxidasa), el *FOXP2* influye sobre la conducta dando forma al mismísimo órgano que la preside. Creo que el *FOXP2* resultará un modelo para los trascendentales descubrimientos que aún están por hacerse; si estoy en lo cierto, se comprobará que muchos de los genes más importantes que gobiernan la conducta son en realidad los que participan en la construcción del más extraordinario de los órganos, esa masa de materia que sigue siendo sumamente inescrutable, el cerebro humano. Estos genes nos influyen por la forma en que construyen la exquisita herramienta que interviene en todo lo que hacemos.

Los intentos por comprender los fundamentos genéticos de nuestra conducta, tanto los que tenemos todos en común —la naturaleza humana— como los que nos diferencian a unos de otros están dando todavía sus primeros pasos. Se trata de un campo de investigación apasionante que avanza rápidamente. El futuro promete una disección genética minuciosa de la personalidad, y es difícil imaginar que lo que descubramos no va a inclinar cada vez más la balanza del debate naturaleza/crianza en la dirección de la naturaleza —una idea aterradora para algunos, pero solo si persistimos en ser rehenes de una dicotomía estática y finalmente sin sentido—. Descubrir que un rasgo, incluso uno con repercusiones políticas tremendas, tiene una base principalmente genética, no es descubrir algo grabado en piedra. Es simplemente comprender la naturaleza sobre la cual actúa constantemente la crianza, y lo que, como sociedad y como individuos, necesitamos hacer si queremos contribuir mejor al proceso. No dejemos que consideraciones políticas pasajeras determinen el programa científico. Podemos descubrir verdades que nos inquietan a la luz de nuestras actuales circunstancias, es cierto; pero son estas circunstancias, y no la verdad sobre la naturaleza, las que deben interesar a los políticos. Como entendían muy bien esos niños irlandeses que abarrotaban las escuelas encubiertas, el conocimiento, por mucho que se adquiriera de un modo inadecuado, sigue siendo preferible a la ignorancia.

En 1947, cuando yo aún vivía en mi ciudad natal, Chicago, y estudiaba mi último año de licenciatura en la Universidad, al hermano menor de mi padre, Stanley, que acababa de cumplir los cuarenta y era padre de dos niños pequeños, le diagnosticaron un melanoma maligno. El melanoma, que entonces era un cáncer de piel incurable, era probablemente resultado de la exposición al sol de Stanley en las playas del lago Michigan. Para cuando un cirujano le extirpó un lunar negro que crecía en su brazo, el cáncer ya había hecho metástasis en otros lugares donde el bisturí no sirve de nada. Aun tengo imborrables recuerdos sombríos de ver cómo iban apareciendo nuevos tumores sobre los brazos y la cara de Stanley. Así que después, al entrar en la Universidad de Harvard, cuando caminaba por una playa cercana o por los alrededores de nuestra casa de verano en Martha's Vineyard, a pesar de la abundante presencia de olmos umbríos usaba siempre un sombrero de ala ancha. Aun hoy, cuando me acerco a mi noventa cumpleaños, no juego nunca al tenis en Long Island a mediodía, ni siquiera embadurnado de crema con un factor de protección solar alto. Por lo que respecta al cáncer, la prevención sigue siendo la estrategia más inteligente, ya que esta enfermedad aún aterradora ataca generalmente sin previo aviso.

Mientras tanto, sigo tomando dos píldoras de aspirina infantil todas las mañanas, tomándome en serio las pruebas epidemiológicas que afirman que estos agentes antiinflamatorios tienen el potencial de reducir la incidencia del cáncer en un 25 por ciento. Y el tenis al que sigo jugando, hace que mis músculos generen especies reactivas de oxígeno (EOR) adicionales que pueden reducir el riesgo de sufrir un cáncer grave en otro 25 por ciento. Aún está por comprobarse si mi consumo diario de 500 miligramos de metformina, un bloqueador de la glucosa que se emplea en el tratamiento de la diabetes, podría reducir aún más mi posibilidad de desarrollar un cáncer. En cualquier caso, estaré metabolizando menos glucosa.



Caroline Bernardi, superviviente de un cáncer.
Cortesía de Caroline Bernardi.

Seis décadas después del diagnóstico de mi tío Stanley, Caroline Bernardi, una

ejecutiva de marketing de cuarenta y cuatro años de Sydney, Australia, se encontraba enviando los regalos de Navidad destinados a sus clientes cuando, a media tarde, recibió una llamada con noticias que todos tememos pero que uno de cada tres recibiremos durante nuestra vida: «Usted tiene cáncer». Una biopsia del cuello reveló que Bernardi tenía un carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) en fase 3B. Su médico le dijo que era inoperable y le dio un 5 por ciento de posibilidades de vivir doce meses. «Fue como si hubiera subido a bordo de un tren hiperveloz, todo pasaba a mi alrededor difuminado y zumbando, pero estaba inmóvil, tratando de darle sentido al torbellino que me rodeaba», cuenta. La noticia fue devastadora para su familia, que incluía a dos niños pequeños. Y además, parecía terriblemente injusto: Bernardi estaba en buena forma física, no tenía antecedentes familiares de cáncer y nunca había fumado ni un solo cigarrillo.

Cuando la quimioterapia fracasó, el oncólogo de Bernardi, Michael Boyer, del Sydney Cancer Center, decidió lanzar un pase largo. En nombre de Pfizer, Boyer estaba supervisando el ensayo clínico en Asia y Australia de un medicamento experimental contra el cáncer llamado Dacomitinib. Inicialmente, el fármaco se había mostrado prometedor en enfermos de NSCLC que no habían mostrado respuesta a otros fármacos como Tarceva e Iressa, dirigidos también al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), una importante proteína de señalización transmembranal que está implicada en el crecimiento de muchos tipos de cáncer. Unos meses más tarde, Bernardi se inscribió en el experimento y se unió a las filas de las dos docenas de voluntarios: pioneros en la *terra incognita* de la medicina de precisión contra el cáncer. Cinco días más tarde, empezó a sentir que se ablandaban las masas que tenía en el cuello. Dos meses después, un TAC reveló que los cinco tumores de sus pulmones habían desaparecido y los ganglios linfáticos que tenía infectados estaban también libres del cáncer. «¡Fue simplemente maravilloso!», recuerda.

Por desgracia, las historias como esta impresionante remisión del cáncer en Bernardi han demostrado ser la excepción, no la regla. Por cada historia de éxito contra el cáncer, hay muchos pacientes similares que no responden a la quimioterapia o a los últimos fármacos de diseño, o que se recuperan solo temporalmente antes de que el cáncer reaparezca, con mayor potencia que antes. Y por cada medicamento que se añade a la farmacopea de los oncólogos —por lo general después de llevar una década o más en desarrollo—, muchos más quedan en el camino porque resultan demasiado tóxicos, son inespecíficos, o menos eficaces de lo debido. Ese sería el caso, finalmente, del Dacomitinib, que terminó uniéndose a las dudosas filas de los fármacos que alguna vez fueron prometedores pero no lograron la aprobación regulatoria. Sin embargo, eso no

hace que su efecto en el caso de Bernardi sea menos milagroso. Su cáncer resultó ser la diana perfecta para el medicamento experimental, pero los cánceres de otros sujetos de la prueba no fueron un ejemplo de lo que los médicos llaman el efecto Lázaro[1]. Bernardi toma religiosamente Dacomitinib todos los días, pero también atribuye su recuperación a otros factores: ahora hace meditación, come mejor, hace ejercicio a diario y recibe acupuntura y otras formas de medicina tradicional china. Trabaja como voluntaria en hospitales y ha escrito un libro de inspiración para a otros enfermos de cáncer y sus familias. Su oncólogo, incapaz de asegurar con certeza a qué pertenece el mérito, le dijo, con sensatez: «No dejes de hacer nada de lo que estás haciendo».



John Diamond, escritor y periodista.
© Sally Soames.

Cuando le diagnosticaron cáncer de esófago en 1997, el periodista británico

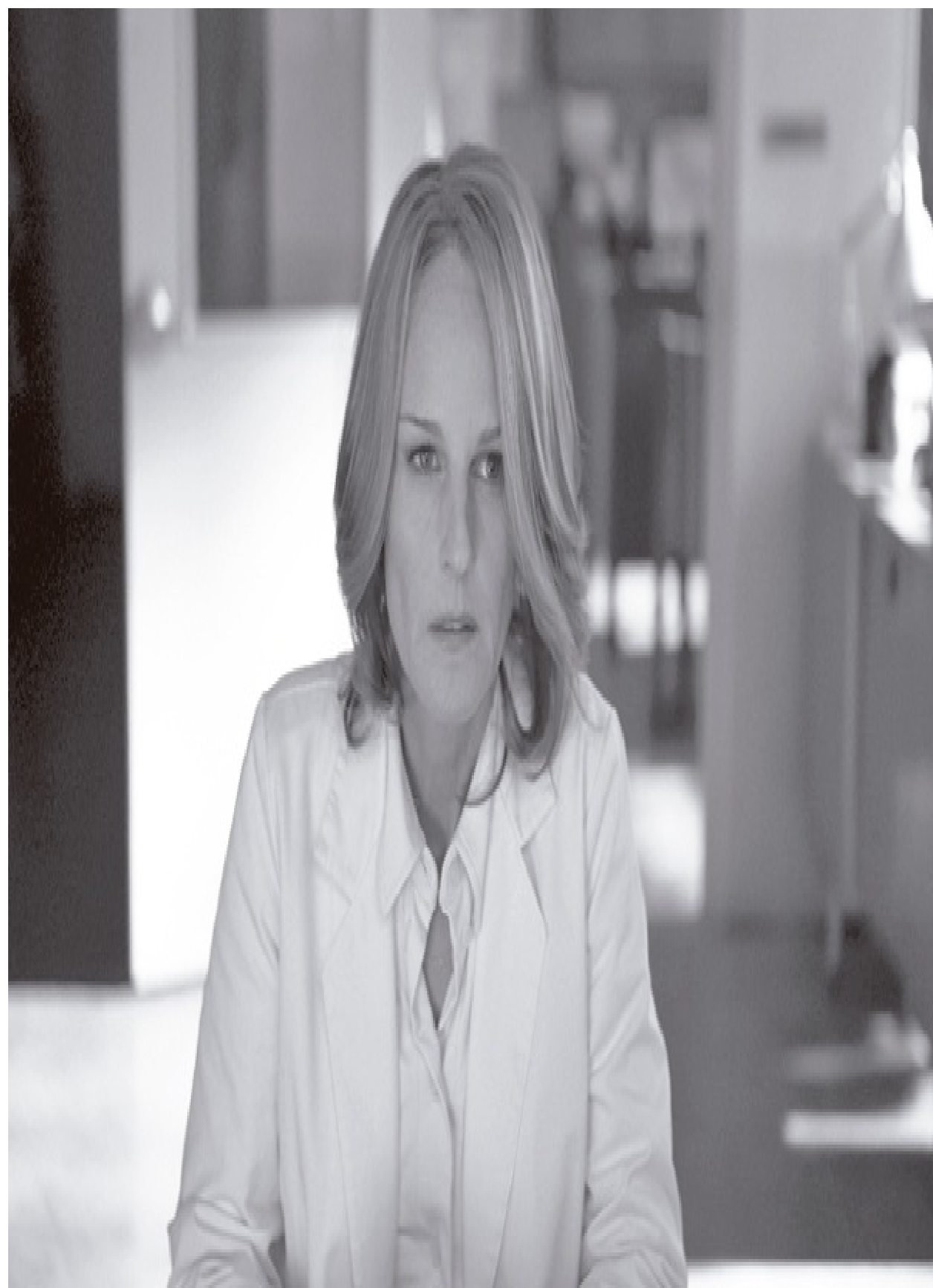
John Diamond —el primer marido de la famosa chef Nigella Lawson—, comenzó a escribir en el *Times* una columna regular sobre su enfermedad. «Cuando llegas a los cuarenta», escribió, «cada una de tus 30 billones o más de células se ha dividido unas dos mil veces: ¿cómo podría no ocurrir que algunas de estas células se apiñaran en ese estado de anarquía citológica que conduce al cáncer y la muerte?» Diamond, que murió en 2001, no era científico, pero había llegado a una sagaz conclusión técnica. Efectivamente, el más mínimo fallo de una enzima en una reacción bioquímica rutinaria, el efecto más nimio de un agente químico externo o un rayo cósmico errante que interrumpe una cadena de ADN, puede iniciar un deslizamiento irreversible hacia un crecimiento celular excesivo. Lo notable no es el número de personas que son presa del cáncer, sino que cualquiera podamos escapar de su azote.

Que el cáncer aparece principalmente, si no exclusivamente, a partir de cambios en los genes, se intuyó por primera vez a partir de la existencia de familias con enfermedades raras como el síndrome de Lynch, en las que el cáncer se transmite más o menos como un trastorno hereditario clásico. Se producían rutinariamente nuevos casos de cáncer sin que hubiera causa aparente, como la exposición a carcinógenos genéticos ambientales conocidos como el tabaco, el hollín de chimenea o el asbesto. Ahora sabemos que muchas de estas familias, si no la mayoría, tienen una predisposición al cáncer debido a fallos genéticos en el sofisticado sistema por el que se repara nuestro ADN. Nuestro genoma tiene un mecanismo de defensa contra la corrupción rutinaria y el cáncer se produce cuando nos falla esta línea de defensa primaria.

Entre los ejemplos más conocidos de esta disfunción están los genes BRCA1 y BRCA2. (En el capítulo 12 vimos cómo Mary-Claire King buscó heroicamente y finalmente cartografió el gen BRCA1 en una gesta que se alargó durante casi dos décadas. Esa gesta aparece en la película *Decoding Annie Parker*, protagonizada por Helen Hunt en el papel de King, basada en la vida de una de las primeras mujeres que se sometió a un examen genético de BRCA1 en Estados Unidos.) En las mujeres, las mutaciones en estos genes son la causa de más de la mitad de los cánceres de mama de origen familiar, así como de la mayoría de los casos de cáncer de ovario hereditario (véase la figura 24 del cuadernillo de imágenes). En los hombres, las mutaciones del BRCA1 producen una frecuencia seis veces mayor de aparición de cáncer de próstata (y, en raras veces, las mutaciones en cualquiera de los dos genes pueden ocasionar cáncer de mama). Ambos genes codifican proteínas que tienen funciones clave en el mantenimiento de la integridad del genoma, corrigen las discordancias en la unión de pares de bases, contrastándolas con la secuencia del filamento de ADN homólogo intacto. Lo que no está claro es por qué, de las cientos de mutaciones

que se conocen, ciertas variantes causantes de cáncer en BRCA1 y BRCA2 prevalecen particularmente en, pongamos, los judíos asquenazíes o algunas poblaciones francocanadienses.

La identificación de BRCA1 y BRCA2 supone dos victorias notables en la larguísima batalla contra el cáncer, pero en la mayoría de los casos, los investigadores aún tienen que traducir ese conocimiento genéticos en curas efectivas y permanentes. En las más de cuatro décadas desde que el presidente Nixon declaró, célebremente, la guerra al cáncer en diciembre de 1971, hemos gastado anualmente miles de millones de dólares de los contribuyentes en la lucha contra «la gran C», con resultados decididamente desiguales. Por la parte triste, si tenemos en cuenta la disminución ocurrida en el consumo de cigarrillos, las tasas de mortalidad a causa del cáncer entre los estadounidenses no han variado apenas desde que comenzó esta guerra. *60 Segundos* es el título de una mediocre película en la que Nicholas Cage hace de ladrón de coches y es también el lapso temporal con el que el cáncer roba una vida en Estados Unidos. El año pasado, más de quinientos cincuenta mil estadounidenses sucumbieron a cánceres malignos.



Helen Hunt interpreto a la localizadora del *BRCA1*, Mary-Claire King, en la película de 2013 *Decoding Annie Parker*.
Cortesía de Steve Bernstein.

Por la parte más alegre, ahora contamos con varios tratamientos nuevos orientados a los oncogenes. De estos, de lejos, el mejor sigue siendo el fármaco Gleevec; que tiene ya veinte años y que regularmente confiere remisiones de todo un año a enfermos con leucemia mieloide crónica (LMC). Otra historia exitosa ha sido la de Herceptina, que funciona contra ciertas formas de cáncer de mama metastásico. Pero la mayoría de los cánceres, después de ser llevados a remisión por fármacos como estos, que actúan sobre genes, vuelven a aparecer en formas más peligrosas, con lo que solo dan a sus víctimas unos meses o un año de vida. Por lo tanto, a pesar de lo prometedor de estas intervenciones que tienen su diana en los genes, el cáncer seguirá siendo para los humanos una fuente importante de miedo y angustia hasta que podamos idear formas de liquidar también selectivamente cánceres en fase tardía.

Esto podría hacerse de varias maneras: primero, desarrollando nuevos fármacos potentes que bloqueen el producto de oncogenes intrínsecamente peligrosos como RAS y MYC, considerados dos objetivos de alta prioridad que (como veremos más adelante), hasta hoy han esquivado la mayoría de las estrategias terapéuticas. En segundo lugar, desarrollando mejores medicamentos de inmunoterapia, en particular los que actúan sobre las proteínas de punto de control, los «frenos» del sistema inmune. Las inmunoterapias —que estimulan el sistema inmunitario del paciente para que ataque a las células cancerígenas— resultan muy prometedoras, pero deben adaptarse a cada caso para garantizar que las células inmunitarias del paciente atacan el cáncer sin causar grandes daños colaterales, tal como hoy ocurre a menudo con estas terapias inhibitoras, frustrando así las promesas de la aclamada inmunoterapia. En tercer lugar, reduciendo en gran medida los efectos secundarios de los agentes quimioterapéuticos, de modo que puedan utilizarse durante intervalos más largos y verdaderamente curativos.

En 2003, Andrew von Eschenbach, entonces director del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), se propuso el objetivo de «eliminar [para 2015] el sufrimiento y la muerte» causados por el cáncer. (Era, por supuesto, una misión imposible; más tarde admitió su error, insinuando que lo que había querido decir era controlar en vez de curar.) Todos estos años yo mismo he expresado mi frustración en el *New York Times* y en otros lugares. Recientemente, en agosto de 2009, afirmé que combatir el cáncer era «una ambición realista porque, por fin, conocemos en gran parte sus verdaderas características genéticas y químicas».[\[2\]](#)

Después fue mejor guardar silencio. El diluvio de teorías sobre los fundamentos genómicos del cáncer, impulsado por programas como el Atlas del Genoma del Cáncer (secuela del Proyecto Genoma Humano), no ha tenido el impacto deseado a pesar de que han pasado casi diez años.

En enero de 2016, en su discurso final sobre el Estado de la Unión, el presidente Obama entró en la refriega. «Hagamos de Estados Unidos el país que cure el cáncer de una vez y para siempre», exhortó Obama. Para liderar el despegue de este programa contra el cáncer, Obama contactó al vicepresidente Joe Biden, que acababa de perder a su hijo Beau, de cuarenta y seis años, a causa de un cáncer cerebral. El cáncer, claro está, no hace excepciones entre las personas. Al mismo tiempo que estas palabras de Obama resonaban en la Cámara, el propio expresidente Jimmy Carter, de entonces noventa y un años, estaba respondiendo bien a un fármaco experimental de inmunoterapia llamado Keytruda, como tratamiento de un melanoma metastásico. El asalto desplegado por Nixon contra el cáncer no se había podido ganar, contó más tarde Biden, porque «carecía de ejército, carecía de herramientas, carecía de información». Biden dice que el objetivo de este empeño «no es comenzar otra guerra contra el cáncer, sino ganar la que el presidente Nixon declaró en 1971»[\[3\]](#). La primera receta del Beau Biden Cancer Moonshot[\(30\)](#) es «cambiar la cultura de la “compartición” de datos: compartir la información, no acapararla». El programa tiene muy buenas intenciones, pero yo he llegado a perder cada vez más la esperanza en ese tipo de cruzadas, ya hemos pasado por aquí muchas veces antes.

A pesar de todos los avances de las últimas décadas, muchos de los cánceres de diagnóstico reciente siguen atacándose con los métodos tradicionales de tala y quema —el bisturí del cirujano y haces de radiación ionizante—. El uso terapéutico de los rayos X comenzó poco después de su descubrimiento por Wilhelm Röntgen en 1895, cuando se observó inesperadamente que podían matar selectivamente células cancerosas. Aun hoy, la radioterapia sigue siendo un arma clave en el arsenal de casi todos los hospitales con terapias oncológicas. Pero a menos que el cáncer se descubra cuando es pequeño y está localizado, lo único que pueden hacer los rayos X es reducirlo. Ahora se utilizan con más frecuencia para aliviar el dolor que para prolongar la vida. Por desgracia, para cuando son detectados, demasiados cánceres se han esparcido ya lejos de su origen. Una vez que han hecho metástasis, solo unos pocos siguen siendo tratables (por ejemplo, el carcinoma testicular metastásico puede tratarse con cisplatino, un fármaco de quimioterapia). Así la búsqueda de químicos

anticancerígenos que, como la radioterapia, puedan matar selectivamente las células cancerosas y dejar ilesas las células normales, ha constituido el frente de la investigación del cáncer por más de setenta años.

Los enfoques que hacían uso de la quimioterapia contra el cáncer comenzaron durante la Segunda Guerra Mundial, al principio con mostazas nitrogenadas, agentes alquilantes similares al gas mostaza que habían usado los alemanes en la Primera Guerra Mundial, como una de las primeras armas químicas. Estas abominables armas no fueron utilizadas en los campos de batalla europeos en la Segunda Guerra Mundial, pero, el 2 de diciembre de 1943, hubo cientos de muertos por armas químicas cuando la Luftwaffe alemana lanzó un devastador ataque contra el puerto italiano de Bari. Entre los barcos que fueron destruidos estaba el buque estadounidense *Liberty SS John Harvey*, que, en secreto, transportaba un arsenal de dos mil bombas de gas mostaza, supuestamente como precaución ante la posibilidad de que los nazis emplearan armas químicas. En la investigación posterior, un médico militar llamado Stewart Francis Alexander detectó la presencia, entre los fallecidos y los afectados, de niveles gravemente mermados de linfocitos en sangre, y dedujo así que los derivados del gas mostaza podrían funcionar como fármacos anticancerígenos, al reducir la proliferación excesiva de los linfocitos en los linfomas y las leucemias.

Dio la casualidad de que dos médicos de la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale, Alfred Gilman y Louis Goodman, estaban ya trabajando en el caso: el 27 de agosto de 1942, un inmigrante polaco conocido simplemente como JD se sometió a una quimioterapia experimental para un linfosarcoma[4]. (Debido a la censura del Departamento de Guerra, el historial médico de JD hacía referencia a la «sustancia X» en vez de a la mostaza nitrogenada.) «En un paciente, se produjo la revelación de que el cáncer respondía a las inyecciones químicas, y que la quimioterapia tenía también implicaciones potencialmente letales como depresor de la médula ósea», señala John Fenn, cirujano vascular de Yale. «Este paciente fue el responsable del nacimiento de la oncología médica.» Aunque JD murió ese mismo año, pronto creció la esperanza de que fármacos parecidos al gas mostaza pudieran algún día curar a los enfermos con todo tipo de cánceres. Pero esa remisión que se observó por primera vez en New Haven y que se repitió por todo Estados Unidos demostró tener una duración breve. Unas investigaciones anteriores sobre el valor nutricional de las verduras de hoja verde habían identificado por accidente un factor potenciador de la médula ósea que luego se reveló que era ácido fólico. Su deficiencia desembocaba en médulas óseas con deficiencia de linfocitos similares a las que producía la exposición a la mostaza nitrogenada. Poco después de que finalizara la Segunda Guerra Mundial, Sidney Farber colaboró con los Laboratorios

Lederle en el Hospital Infantil de Boston para desarrollar una serie de inhibidores del ácido fólico, entre ellos la ametopterina, de gran importancia médica, actualmente más conocida como metotrexato. Mediante su empleo Farber logró, en 1948, las primeras remisiones indiscutibles en casos de leucemia linfóide aguda (ALL, *lymphocytic leukemia*) infantil, que pronto fueron extendiéndose hasta alcanzar duraciones cada vez mayores. La probabilidad de una cura total en muchos niños afectados de ALL se logró por primera vez a finales de la década de 1960, mediante una agresiva combinación de quimioterapias que incluían el alcaloide vincristina. De forma igualmente satisfactoria, pacientes adultos con la proliferación linfomatosa de la enfermedad de Hodgkin llegaron también a curarse completamente después de que se incluyera otro alcaloide vegetal que acaba con las células cancerosas, la procarbazona, en varias terapias de combinación de quimioterapias. En este ambiente de esperanza creciente respecto a que unos agentes quimioterapéuticos mejorados ofrecieran remisiones más largas, e incluso la cura, de muchos más cánceres de sangre, y de otros de forma sólida como el cáncer de pulmón y el cáncer de mama, en la década de 1960, la filántropa Mary Lasker, trabajando de forma conjunta con Farber, presionó con éxito al Congreso de Estados Unidos para que ampliara los programas de subvenciones de los Institutos Nacionales de Salud dedicados a la investigación del cáncer —y en particular, las que amparan a los regímenes de quimioterapia combinada—.

Después de la declaración de guerra al cáncer del presidente Nixon a finales de 1971, el director del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) empezó a responder directamente ante el presidente a diferencia del director de los Institutos Nacionales de Salud. Aunque fui uno de los primeros miembros asignados a la Comisión Asesora contra el Cáncer del presidente, pronto caí en desgracia y fui expulsado de sus prestigiosas filas, en gran medida porque no veía que la guerra pudiera ganarse en solo diez años —el mismo marco temporal que el presidente Kennedy había propuesto en 1961 para mandar a un hombre a la luna—, tal como se había proyectado. Yo pensaba que sabíamos muy poco sobre el cáncer, tanto en el nivel genético como en el bioquímico, para estar pensando racionalmente que podríamos eliminar la mayoría de los cánceres en la década de 1960. Mi mejor apuesta, entonces, era que se necesitarían al menos veinte, sino treinta años.

Naturalmente, cuando en 1979 diagnosticaron a mi hermana Betty, de cuarenta y nueve años, un agresivo cáncer de mama inflamatorio me mostré mucho más que preocupado. Por fortuna, ella vivía entonces en Washington D.C., y pudo tratarse en el NCI, que era entonces uno de los mejores centros del mundo en lo referente a quimioterapias innovadoras. Cada semana, durante más

de un año, recibió sustancias químicas terapéuticas en dosis que bordeaban lo letal. Por desgracia, el éxito que tuvo el NCI con el caso de mi hermana, una remisión de por vida, se ha repetido raras veces en la mayoría de las víctimas posteriores de cáncer de mama agresivo, y mucho menos en los casos de pacientes con cánceres aún más intratables, como los de pulmón, páncreas, colon y cerebro. Aun hoy, las raras veces en las que esos cánceres entran en remisión total, casi siempre reaparecen con fuerza en formas siempre nuevas y aún peores que habitualmente son fatales en uno o dos años. Yo atribuyo el hecho de que Betty haya vivido más de veinte años sin rastro de recurrencia a que su quimioterapia se prolongó durante doce meses, al menos el doble de la duración que se da a las actuales víctimas de cáncer de mama. Es una idea que me ha acompañado desde entonces, y que creo que más investigadores del cáncer deberían plantearse.

Desde que oí hablar por primera vez de los virus tumorales, más de treinta años antes, mi interés en la investigación del cáncer se había intensificado. En el otoño de 1947, mi primer año como estudiante de posgrado en la Universidad de Indiana, me matriculé en un curso sobre virus del microbiólogo de treinta y cinco años Salvador Luria, que había estudiado en Italia. Al estudiar los virus inductores de tumores como el virus del sarcoma de Rous (RSV) y el virus del papiloma de Shope (SPV), me pregunté si tendrían genes causantes de cáncer (oncogenes). Sin embargo, saberlo con certeza solo sería posible después de que dedujéramos la estructura de doble hélice del ADN en 1953. Pronto comenzaron a aparecer especulaciones inspiradas: la presencia de cantidades relativamente modestas de ácidos nucleicos en los virus significaba que sus respectivos cromosomas podían codificar como mucho unos pocos oncogenes virales. A principios de 1968, cuando me convertí en director del Cold Spring Harbor Laboratory de Long Island, establecí como objetivo científico principal el hallazgo y consiguiente estudio de los genes causantes de cáncer empleando el recientemente descubierto virus tumoral SV40 humano. Nunca me he arrepentido de esta decisión, desde entonces ha mantenido al Laboratorio de Cold Spring Harbor en el centro del estudio de la regulación génica en eucariontes, y de la base genética del cáncer.

Sin las metodologías para hacer crecer rutinariamente virus en medios definidos, desarrolladas por Harry Eagle de los NIH y Renato Dulbecco, entonces en Caltech, los espectaculares avances de la década de 1970 que revelaron cómo inducen el cáncer los virus se habrían producido a paso de tortuga. Igual de crucial para este rápido progreso fue la creciente disponibilidad de isótopos

radiactivos para el marcado de componentes clave de los ácidos nucleicos virales. Muchas de las mejores mentes que se desplazaron hacia los campos de la biología y la medicina tras el descubrimiento de la doble hélice se unieron sabiamente a la búsqueda de los genes que están detrás de los cánceres virales.

En los animales multicelulares, la mayoría de los ciclos de crecimiento y división celular no se inician internamente, sino que requiere el estímulo de una señal molecular externa que es transportada por las hormonas de otro órgano. De esta forma, se producen nuevas células únicamente cuando sus respectivos cuerpos las necesitan, según su necesidad de crecimiento. La mayoría de estas señales proteicas para iniciar (reemprender) el crecimiento actúan, o bien en la superficie celular —por ejemplo, a través de la unión del factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermic growth factor*), a su receptor—, o bien a través de las hormonas de crecimiento que se desplazan por el citoplasma hacia el núcleo, donde se acoplan a receptores hormonales unidos a cromatina (como el receptor del estrógeno), y activan así la síntesis de factores de transcripción específicos. Muchas de las proteínas que recubren la superficie celular de los embriones en crecimiento son receptores del factor de crecimiento. Justo debajo de ellos, en el lado citoplasmático de la membrana externa, están otras proteínas de señal cruciales como las proteínas RAS y la fosfoinositol 3-quinasa (P13K), que transmiten las señales del crecimiento a los ribosomas, los lugares citoplasmáticos de la síntesis de la proteína necesaria para el nuevo crecimiento celular.

El mecanismo de replicación del RSV se vislumbró por primera vez a principios de la década de 1960 en la Universidad de Wisconsin. Howard Temin, desconcertado ante el hecho de que la actinomicina, un inhibidor de la síntesis de ADN, bloqueara su multiplicación en células de ratón, sugirió que el primer paso de la multiplicación del RSV era la síntesis de cadenas simples de ADN complementarias a las plantillas del ARN de cadena simple causantes de la infección. Las dobles hélices de ADN/ARN resultantes se recombinaban después en uno o más cromosomas del ratón como provirus de ADN del RSV (genoma viral integrado en la célula hospedadora). La posterior transcripción de estas secuencias de ADN proviral generaría nuevas cadenas infecciosas de ARN del RSV.

Las pruebas que demostraban esta hipótesis del provirus de Temin llegaron en 1970, cuando él mismo y David Baltimore, del MIT, descubrieron de forma independiente que unas partículas virales fragmentadas y tratadas con detergente incorporaban desoxirribonucleótidos-trifosfato en las cadenas de ADN en crecimiento. Cuando estaba presente la enzima ribonucleasa, destructora de ARN, no se fabricaba ADN, lo que indica que la plantilla para su síntesis era la partícula de ARN viral. La encargada de la catalización de esta síntesis era la transcriptasa

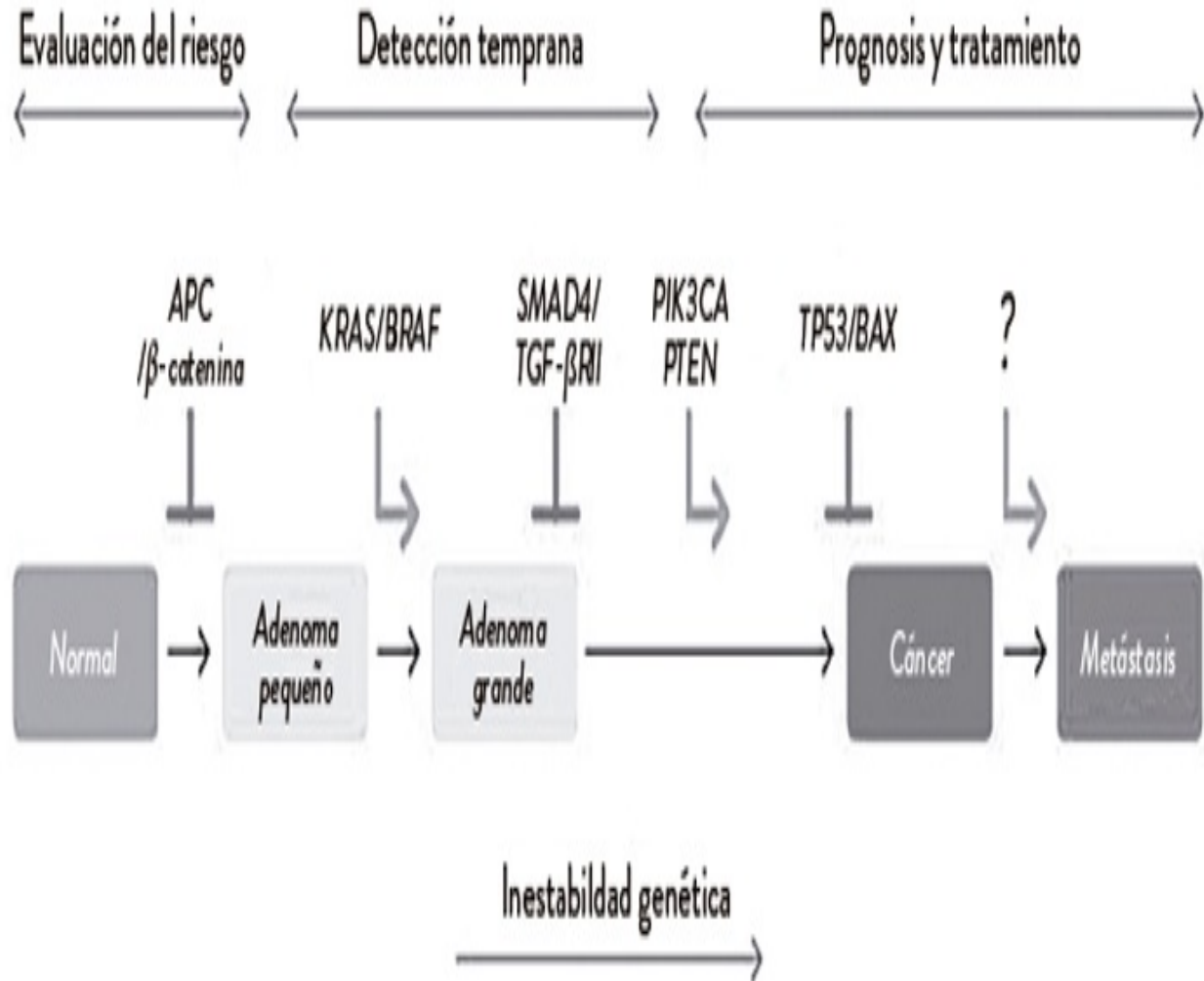
inversa, enzima que elabora el ADN, codificada por uno de cuatro genes dispuestos linealmente en la cadena simple de ARN del RSV, de unas seis mil bases de longitud. (En 1975, Temin y Baltimore compartieron el Premio Nobel por este trabajo.) Dos de esos genes son el *GAG* y el *ENV*, que especifican los genes estructurales internos (de unión a ARN) y de la envoltura vírica externa del RSV. Al final del genoma de ARN se encuentra un gen llamado *SRC*, que codifica una enzima capaz de fosforilar los residuos de tirosina, realizando un paso regulador intracelular básico cerca del inicio de la ruta que transmite las señales externas de crecimiento celular desde la membrana celular al núcleo de la célula.

El siguiente gran avance también obtuvo el Premio Nobel: el descubrimiento por parte de Mike Bishop y Harold Varmus, de la Universidad de California en San Francisco, de que todas las células de los vertebrados contienen versiones no oncogénicas del gen *SRC* muy similares a las que codifica el RSV. Habían identificado el primer oncogén humano. (Naturalmente, Bishop se mostró feliz al recibir aquella llamada desde Estocolmo una mañana muy temprano de 1989, pero insistió en adelantar la conferencia de prensa para poder ir a animar a sus amados San Francisco Giants en los *playoffs* de las Grandes Ligas de Béisbol.) A los investigadores no les llevó demasiado tiempo descubrir análogos no cancerígenos de otros oncogenes virales, entre ellos los oncogenes *RAS* (existen en tres versiones, H, K y N), que transmiten señales de crecimiento para un buen número de receptores del factor de crecimiento unidos a la membrana. Oncogenes como el receptor *HER2* (un miembro de la familia de receptores para el factor de crecimiento epidérmico) se amplifican con frecuencia en las células cancerosas: cuando están presentes, sus respectivas vías de crecimiento están siempre activadas. Por el contrario, en las células normales, la función del gen *HER2* está mucho más habitualmente desactivada que activa.

El efecto de los oncogenes mutados como los *EGFR*, *HER2*, *RAS* y *P13K* es similar al de tener el pie en el acelerador del coche siempre a fondo, y lleva a la célula huésped a manifestar un crecimiento y una división descontrolados. En contraste, las mutaciones en otra clase de genes —los llamados supresores tumorales—, son más bien como estar sin frenos, privan a la célula de un sistema de seguridad vital. Las personas que heredan un gen supresor tumoral defectuoso están, como si dijéramos, todo el tiempo en su último *strike*: cualquier daño en la copia sana restante del gen podría muy bien resultar en cáncer. Entre estos genes supresores tumorales se encuentran el *PTEN*, un gen que bloquea el metabolismo del crecimiento, también el *p53* y el *RB*, que habitualmente funcionan impidiendo el inicio de ciclos de mitosis celular.

Su funcionamiento fue elegantemente revelado por Bert Vogelstein, Kenneth Kinzler y otros colegas de la Universidad Johns Hopkins, cuando demostraron

que las sucesivas aberraciones en un puñado de oncogenes y supresores tumorales se acumulan hasta que desencadenan tanto el inicio como la progresión del cáncer colorrectal.



El largo camino desde el tejido normal hasta la propagación del cáncer: los estudios clásicos de Bert Vogelstein, Ken Kinzler y sus colegas demostraron que el cáncer de colon, entre otros, es resultado de una serie sucesiva de mutaciones ocurridas en múltiples genes.
Bert Vogelstein / Howard Hughes Medical Institute.

Aunque hay cánceres causados por una sola mutación, es probable que antes de la aparición de la mayoría de los cánceres letales tengan que ocurrir al menos varios sucesos mutantes. Uno o más activan el crecimiento celular mediado por la síntesis de proteínas, mientras que otro desata el ciclo celular, por ejemplo, a partir de la pérdida de la función *p53*. Lo más probable es que, para que se inicien la mayoría de los cánceres humanos, sea necesario que se hayan

producido dos o tres mutaciones en el controlador del oncogén y un número igual de mutaciones en el supresor tumoral. Sin embargo, es posible que no sea necesario anularlas todas para que los fármacos que actúan sobre los genes se muestren eficaces. Es de esperar que los fármacos eficaces contra el RAS y el MYC abran verdaderamente una nueva época.

Uno de los genes supresores tumorales más importantes fue descubierto por sir David Lane y sus colegas en la Universidad de Dundee en 1979. La proteína p53 se ha desvelado como uno de los nodos centrales de una plétora de funciones normales y rutas celulares, incluido un papel clave en la ruta de múltiples pasos hacia el cáncer de colon. Los oncólogos Frederick Li y Joseph Fraumeni dieron su nombre a un raro síndrome hereditario en el que se manifiestan varios cánceres a una edad temprana en muchos sitios diferentes, como la mama, el cerebro y la sangre. Mutaciones hereditarias en el gen *p53* dan lugar al síndrome de L-Fraumeni, mientras que mutaciones somáticas en *p53* se encuentran en más del 50 por ciento de los casos de cáncer (lo que hace al *p53* merecedor del afectuoso apodo que le puso Lane, el «guardián del genoma»).

Pero las probabilidades no son iguales para todas las criaturas de la tierra, y aquí también el *p53* hace honor a su reputación. El apreciado experto en estadística de la Universidad de Oxford, sir Richard Peto, planteo cierta vez una pregunta intrigante: ¿por qué no hay correlación entre las tasas de cáncer y el tamaño (y número de células) de un organismo? ¿Por qué los humanos enferman de cáncer en la misma proporción que los ratones, pero con mucha más frecuencia que, por ejemplo, los elefantes? Por fin tenemos una respuesta intrigante para la paradoja de Peto: resulta que el genoma del elefante posee en torno a veinte copias de un gen *p53*, que actúa como un sistema de alerta temprana con múltiples redundancias[5]. En lugar de tratar de reparar las mutaciones del ADN (como hacen algunas variantes humanas del gen), cuando en las células de elefante se produce un alto nivel de p53, parece que esto impulsa a las células a suicidarse, sin correr riesgos. Por supuesto, hay muchas más células de elefante en el mismo sitio del que salieron esas.

Una vez identificados oncogenes clave como el RAS, varias nuevas empresas de biotecnología centradas en los oncogenes se embarcaron en la búsqueda de fármacos que inhibieran su funcionamiento. A mediados de la década de 1980, me convertí en asesor de una de ellas, una empresa de biotecnología de Long Island llamada, imaginativamente, Oncogene Sciences, más tarde conocida como OSI Pharmaceuticals. Entre sus principales objetivos de proteínas oncogénicas estaba RAS. Gran parte de las primeras descripciones sobre la forma

en que actúa RAS, tanto en el nivel genético como en el bioquímico, estaban siendo elaboradas entonces por Mike Wigler y Linda Van Aelst, a solo unos kilómetros de distancia, en el Laboratorio de Cold Spring Harbor. Pero RAS era, y sigue siendo, extremadamente difícil de manipular mediante fármacos. Así que OSI dirigió su atención a la búsqueda de un fármaco contra el EGFR, cuya sobre-expresión era ya tenida por causa importante de cáncer de pulmón. Sin embargo, tuvo que pasar casi una década antes de que OSI obtuviera la aprobación de la FDA para su fármaco anti-EGFR llamado Tarceva. Desafortunadamente, sus efectos en la extensión de la vida del paciente rara vez llegan más allá de uno o dos años. Aún así, vivir dieciocho meses más en lugar de solo seis es algo que la mayoría de los pacientes no tienen ni que pensarse. Así, Tarceva se ha convertido en un mediano éxito comercial. Pero, sin posibilidades reales de convertirse en una empresa farmacéutica de primera categoría en la liga de Genentech, OSI fue absorbida por la compañía farmacéutica japonesa Astellas en 2010 por cuatro mil millones de dólares. Aunque los fundadores y científicos de Oncogene nunca llegaron a ser superricos, al menos pude hacer de mis ganancias un importante apoyo filantrópico para el Laboratorio Cold Spring Harbor.

Mucho más éxito como medicamento anti-oncogénico ha tenido el anticuerpo monoclonal humanizado⁽³¹⁾ llamado Herceptina, como ya he mencionado. Bloquea el receptor HER2, que promueve el crecimiento de todos los carcinomas ductales de mama potencialmente letales. Dado que las remisiones inducidas por Herceptina se mantienen con frecuencia durante varios años, no meses, su creación supone uno de los mayores avances en la terapia contra el cáncer de las últimas dos décadas. El HER2 fue caracterizado inicialmente a mediados de la década de 1980 por los científicos de Genentech, que demostraron que era producto de uno de los primeros oncogenes (NEU) identificados en el MIT por el grupo de Bob Weinberg. Dennis Slamon, oncólogo de la Universidad de California en Los Angeles, demostró que los genes HER2 amplificados eran el motor de gran parte del carcinoma ductal de mama. Las pacientes portadoras de copias adicionales del gen HER2 tienden a sufrir cánceres más agresivos y metastásicos. Durante los años siguientes, Slamon colaboró con Genentech en el desarrollo de un anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor HER2. Llamaron a la forma humanizada de este anticuerpo monoclonal Herceptina, una mezcla de HER2 e «interceptar». Para cuando Slamon, en 1998, presentó los impactantes resultados de su ensayo de fase 3 en un importante congreso de oncología, la aprobación ya no se dudaba.

Hasta hoy, el fármaco dirigido a genes más exitoso es, de largo, Gleevec. La mayoría de los medicamentos contra la leucemia siguen siendo adaptaciones de

fármacos para otros usos, puesto que las farmacéuticas se han mostrado tradicionalmente reacias a invertir en el desarrollo de tratamientos para un subgrupo relativamente pequeño de pacientes. Pero cuando, en 1990, un joven químico orgánico suizo llamado Jürg Zimmermann empezó en su primer trabajo en la industria de las *big pharma* en Ciba-Geigy (que más tarde se fusionaría con Sandoz para formar Novartis), en Basilea, su primera tarea fue diseñar y sintetizar pequeños candidatos moleculares de fármacos para la leucemia mieloide crónica (LMC). Aunque no se trataba de una forma particularmente común de leucemia —anualmente se diagnostican en torno a seis mil casos—, la LMC era habitualmente mortal en cinco años, y el único tratamiento disponible era un trasplante de médula ósea.

Sin embargo, la causa se conocía desde hacía décadas: en 1960, un par de científicos de Filadelfia describieron una curiosa anomalía en los glóbulos blancos de los enfermos. Una década más tarde, la genetista de la Universidad de Chicago, Janet Rowley, proporcionó una imagen más clara del defecto del llamado «cromosoma de Filadelfia». Empleando una nueva técnica de tinción que había aprendido durante un año sabático en Oxford, Rowley tomó fotografías de cromosomas bandeados bajo el microscopio. En primavera de 1972, se sentó a la mesa de su comedor, recortó cada cromosoma individualmente y los ordenó por parejas, advirtiéndole a sus hijos, que estaban allí jugando, que ni estornudaran^[6]. El cromosoma Filadelfia era en realidad un punto de fusión anormal de dos cromosomas: el 9 y el 22. Rowley publicó su descubrimiento en *Nature*. Y al describir translocaciones cromosómicas en otros dos tipos de leucemia, quedó convencida de que la causa de los cánceres eran estas aberraciones, y no otro efecto cercano. Esta constituía la primera prueba consistente de que el cáncer surge a partir de ADN dañado. (Véase la figura 25 del cuadernillo de imágenes.)

La fusión de los cromosomas 9 y 22 en la leucemia mielógena crónica crea la combinación de una proteína oncogénica llamada BCR-ABL que codifica una quinasa promotora del crecimiento en la superficie celular que aparece con sobre-expresión en esta leucemia. Teniendo ya un objetivo de tres dimensiones bien definido en su punto de mira, el equipo de Zimmermann comenzó a buscar un pequeño compuesto que, alojándose en el sitio activo de esta proteína híbrida, le impidiera unirse a su sustrato natural (en este caso, el nucleótido ATP). Hasta que consiguieron que funcionara; «se consideraba una idea disparatada», cuenta Charles Sawyers, un médico que más tarde colaboró con Novartis. Las ideas disparatadas generalmente no atraen a quienes se dedican al desarrollo de fármacos, una labor tediosa y exorbitantemente cara. De media, el proceso de descubrir un fármaco, pasar por años de ensayos clínicos y, finalmente, obtener

su aprobación demostrando su eficacia y seguridad, suele llevar unos quince años y más de mil millones de dólares.

Zimmermann no se arredró y comenzó a observar los inhibidores conocidos de otras proteínas quinasa. Comenzó a jugar con la estructura de un compuesto ya conocido, agregando un grupo químico aquí, modificando otro allá, y confiando en su instinto más que en su *software* de modelado molecular. En agosto de 1992, sintetizó una molécula que recibió el nombre de ensayo de STI-571 (*signal transduction inhibitor* 571, inhibidor de la transducción de señal 571). Al principio, los ejecutivos de la compañía estaban decepcionados porque ningún fármaco designado a la leucemia mieloide crónica tiene, como ya dijimos, el potencial de convertirse en un superéxito, ni la posibilidad de alcanzar los mil millones de dólares en ventas anuales. Afortunadamente, fue Brian Druker el oncólogo asignado para empezar a probar el compuesto de Zimmermann. Los primeros estudios revelaron niveles de toxicidad en perros, pero Druker argumentó con valentía que los resultados no tenían por qué traducirse necesariamente en humanos. Y así fue, en los ensayos clínicos de fase 1 realizados en 1996, el STI-571 demostró ser seguro y sorprendentemente eficaz. En pocas semanas, los elevados niveles de glóbulos blancos de los pacientes con LMC se redujeron al rango normal. La molécula atravesó sucesivos ensayos posteriores y en 2001 la FDA aprobó lo que ahora se conoce como Gleevec en un tiempo récord de diez semanas. Habían pasado solo tres años desde que Gleevec entró en ensayo clínico, y solo nueve desde que Zimmermann sintetizó el compuesto. Y como Gleevec bloquea otras dos quinasa además de BCR-ABL, Druker, Sawyers y otros oncólogos vieron su potencial para tratar otros cánceres, como el tumor del estroma gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*). Este tumor está causado por la activación de mutaciones en un oncogén llamado *c-KIT* y no tiene ningún parecido visible con la leucemia. Es únicamente la genética molecular la que revela su similitud.

Pero la esperanza de que Gleevec curara definitivamente la LMC, para toda la vida, se desvaneció pronto. Cada mutación espontánea que ocurre en presencia del Gleevec le da a la célula cancerosa una posibilidad de evadir al fármaco. Incluso durante los ensayos clínicos, los investigadores observaron que algunos pacientes desarrollaban una resistencia al medicamento. Una mutación en particular volvía a activar el sitio BCR-ABL de la célula cancerosa a plena actividad: sustituyendo el aminoácido que normalmente se encuentra en ese sitio por otro de mayor tamaño, impedía que el Gleevec se afanzara allí. Al mismo tiempo que Sawyers y Druker informaban de la resistencia de la LMC a sus colegas oncólogos, los investigadores de la empresa Bristol-Myers Squibb estaban desarrollando una serie de sus propios inhibidores de la quinasa para la

leucemia mieloide crónica y descubriendo una molécula que, a diferencia del Gleevec, es capaz de bloquear BCR-ABL en su forma activa. Actualmente, los oncólogos disponen de varios inhibidores de la quinasa para su elección, incluido un sucesor de Novartis para Gleevec, nilotinib (con nombre comercial Tasigna), que coincidentemente (o convenientemente) apareció en el mercado justo cuando expiraba la patente de Gleevec, en 2015. Hay diversos ensayos en marcha para determinar qué combinaciones de fármacos ofrecen más probabilidades de poner la leucemia mieloide crónica en remisión a largo plazo.

Han pasado casi veinte años desde que Bob Weinberg, del Whitehead Institute del MIT, y Douglas Hanahan, entonces en la Universidad de California en San Francisco y ahora director del Instituto Suizo de Investigación Experimental del Cáncer en Lausana, salieran a caminar por la ladera de un volcán extinto en Hawai durante un tiempo libre que tuvieron en un congreso celebrado en 1998. Para cuando regresaron del volcán, habían acordado escribir juntos un artículo que intentaría, en palabras de Weinberg, «codificar el principio por el que las células normales se convierten en células cancerosas»[\[7\]](#). Hanahan dio con un título atractivo para el artículo, «The Hallmarks of Cancer» («Señas de identidad del cáncer»), que se publicó en la revista *Cell* en enero de 2000. Weinberg cuenta que esperaba que el artículo «desapareciera como una piedra arrojada a un estanque; nunca imaginamos que acabaría canonizándose como algo ampliamente aceptado por toda la comunidad científica». Pero así fue, desde entonces el artículo se ha citado miles de veces, todo un homenaje al logro de los autores, que consiguieron destilar la desconcertante complejidad de la biología del cáncer en una colección coherente de media docena de rasgos fundamentales.



Weinberg (izquierda) y Douglas Hanahan (derecha), los investigadores que han apuntado las señas de identidad del cáncer.

(Izquierda) cortesía de Bob Weinberg; (derecha) cortesía de Doug Hanahan, © Photo Tornow.

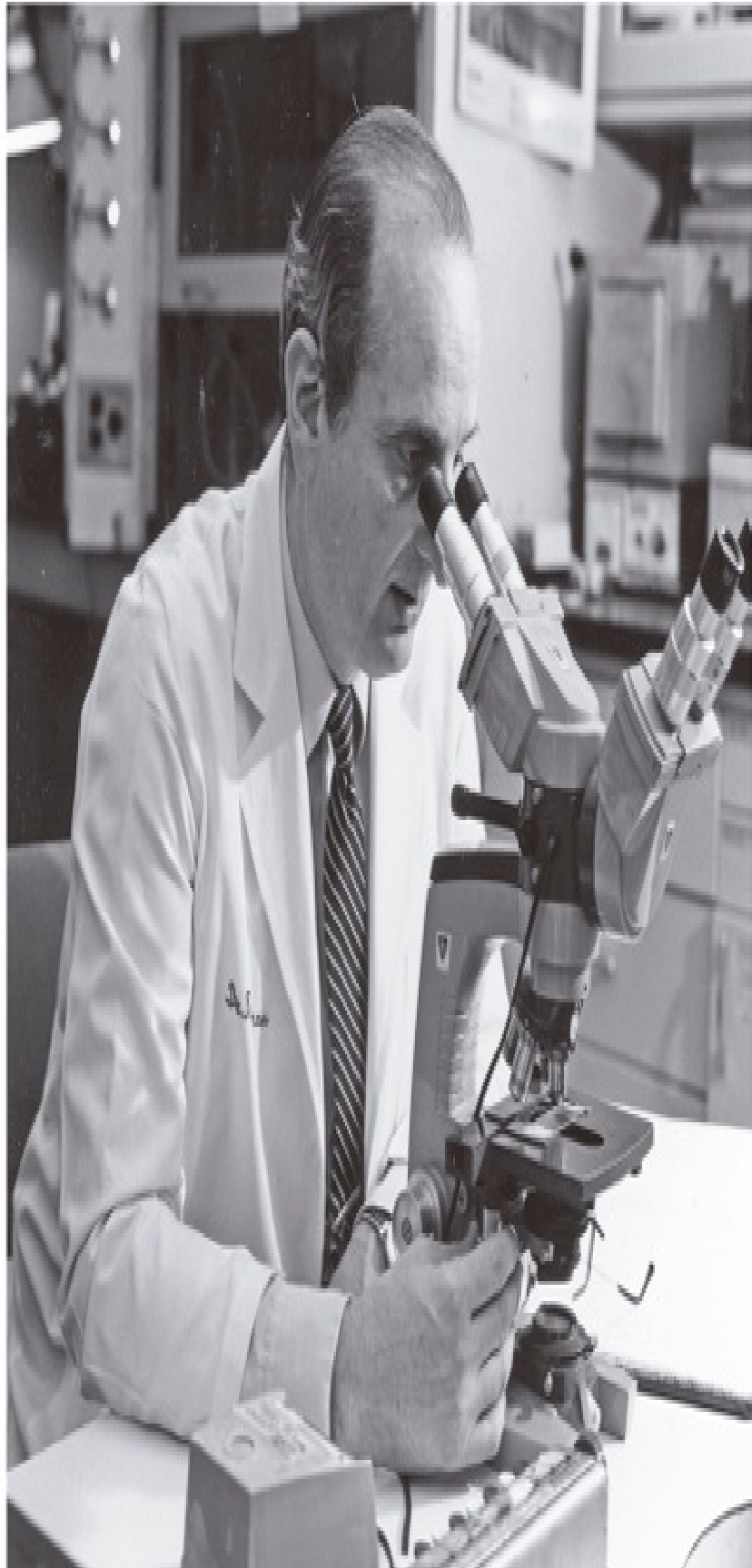
A nadie sorprenderá que las dos primeras señas de identidad que definían Hanahan y Weinberg sean las que hemos visto anteriormente: 1) oncogenes que dotan de autosuficiencia en la señal de crecimiento, y 2) supresores tumorales defectuosos, que gobiernan la respuesta a la señal inhibidora del crecimiento, hasta que esta se pierde o se le impide funcionar. Las otras señas de identidad son: 3) capacidad de escapar de la muerte celular programada (apoptosis); 4) capacidad ilimitada de replicarse; 5) crecimiento sostenido de los vasos sanguíneos (angiogénesis); y 6) capacidad de propagarse a otros tejidos (metástasis). Una década más tarde, como las estrellas de rock que se reúnen para hacer una gira de grandes éxitos, Hanahan y Weinberg unieron fuerzas nuevamente para dar un nuevo giro a sus clásicos, y nombraron un par de importantes características nuevas: 7) evitar la destrucción inmune y 8) desregular la energía celular[8]. (Véase el diagrama 20 del cuadernillo de imágenes.)

A lo largo de los años, los investigadores han sondeado estas propiedades fundamentales del cáncer en busca de nuevas oportunidades terapéuticas. Por ejemplo, las células normales tienen un mecanismo de conteo incorporado en el diseño del ADN al final de sus cromosomas, que limita su capacidad de autorreplicarse. Estas estructuras de protección, llamadas telómeros, funcionan de forma similar a los remates de plástico que se ponen en los extremos de los cordones de los zapatos: cuanto más desgastados están, más difícil es atarse los zapatos. Gran parte de las investigaciones fundamentales sobre los telómeros han sido obra de Elizabeth Blackburn, que estudió con Fred Sanger y comenzó a estudiar estas estructuras únicamente porque eran fragmentos de ADN relativamente fáciles de secuenciar. Poco podía imaginar que iba a ponerla en camino hacia el Premio Nobel.

Los telómeros humanos consisten en una secuencia de seis pares de bases (TTAGGG), de la que contienen hasta unas dos mil copias. Normalmente, después de cada ronda de división celular, los telómeros se van acortando, aunque una enzima llamada telomerasa puede repararlos. En las células tumorales, sin embargo, la activación de la telomerasa es mucho mayor, lo que hace que las células puedan evadir el llamado límite de Hayflick: el número de veces que puede dividirse una célula normal, que, en 1961, el biólogo estadounidense Leonard Hayflick estimó entre cuarenta y sesenta. Esto sugiere que centrarse en la telomerasa puede ser una estrategia terapéutica de amplia aplicación en el

cáncer, y los científicos han hecho algunos progresos en su búsqueda de formas de interrumpir el suministro de telomerasa, pero aún queda un largo camino por recorrer.

La angiogénesis, otra seña de identidad importante, me ha fascinado desde hace tiempo como un posible talón de Aquiles del cáncer. El término hace referencia al reclutamiento de nuevos vasos sanguíneos, cosa que los cánceres necesitan hacer para alimentar su crecimiento. La idea de que tumores pequeños se vuelven peligrosos únicamente cuando son infiltrados y alimentados por nuevos vasos sanguíneos fue defendida por primera vez por Judah Folkman a principios de la década de 1960, durante la época en que realizaba el servicio militar en el Instituto Naval de Investigación Médica a las afueras de Washington D.C. Hijo precoz de un rabino de Ohio, para cuando llegó al instituto, Folkman ya había hecho de ayudante en la operación de un perro. Fue el primer graduado de la Universidad Estatal de Ohio que ingresó en la Escuela de Medicina de Harvard y, a la edad de treinta y cuatro años, se convirtió en el profesor de cirugía más joven de la historia de Harvard. Folkman quería curar el cáncer, no simplemente estudiarlo, y estaba convencido de que podía reducirse cortándole el suministro de sangre. En 1971, expuso sus provocativas ideas en el *New England Journal of Medicine*, y acuñó el término «angiogénesis»[\[9\]](#). El término fue generalmente desdeñado por los investigadores del cáncer, pero el cirujano Folkman había examinado los tumores suficientes para saber que estaba en lo cierto.



Judah Folkman defendió la inhibición de la angiogénesis como un camino para combatir el cáncer.
Cortesía de Boston Children's Hospital.

Durante las décadas siguientes, el laboratorio de Folkman comenzó a identificar los factores de crecimiento vitales para el crecimiento de las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos de los ratones de laboratorio. Particularmente interesantes resultaban dos factores angiogénicos murinos, la angiostatina y la endostatina, ambos aislados en la década de 1990 por Michael O'Reilly. Aunque estos primeros estudios en ratones me parecían muy prometedores desde hacía mucho tiempo, me disgustó mucho verme, inadvertidamente, citado en la portada del *New York Times* afirmando: «Judah conseguirá curar el cáncer en dos años». Eso fue en abril de 1998. Más tarde iba a descubrir que los humanos tenemos más de una ruta hacia el crecimiento de los vasos sanguíneos. Y aunque en 2004, la FDA aprobó el Avastin (bevacizumab), un antiangiogénico de Genentech para el cáncer colorrectal metastásico, solo ha resultado marginalmente eficaz en la lucha contra el cáncer. El fármaco se ha convertido, sin embargo, en una importante herramienta para combatir una forma común de ceguera (la degeneración macular no asociada a la edad).

Lamentablemente, Folkman murió de forma repentina a causa de un ataque cardíaco en enero de 2008 en el aeropuerto de Denver cuando iba de camino a un congreso, demasiado pronto para ver pruebas clínicas completas de sus ideas. Cuando más tarde me reuní con su mujer y sus hijas en un cementerio frío y azotado por el viento en la costa norte de Boston, me sentía perdido. Había perdido a un héroe, mi fuente de esperanza de que la mayor parte de los cánceres de fase tardía que tienden a reaparecer fueran pronto curables. Yo estaba a punto de cumplir los ochenta años, y deseaba ver un cáncer vencido en el periodo de mi vida.

Desde que no tengo a Judah para darme confianza en que la mayoría de los cánceres pronto serán curables, me veo dedicando de nuevo varias horas al día a leer la bibliografía existente sobre la forma de matar las células cancerosas. Pronto me di cuenta de que muchas de las moléculas de quimioterapia más eficaces contra las células cancerígenas eran oxidantes, cuyas interacciones con el oxígeno generan especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*), entre ellas superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH^-). En todas las formas de vida, la muerte celular inducida químicamente se realiza casi siempre a través de oxidantes con consecuencias moleculares que pueden fortalecer en lugar de debilitar la supervivencia celular. La quimioterapia, por lo tanto, mata las células cancerosas de la misma manera

que la radiación ionizante. Pero no muy tarde su eficacia se ve disminuida en el momento en que las células tratadas se vuelven resistentes a la quimioterapia mediante su síntesis de antioxidantes neutralizadores de las especies reactivas del oxígeno, como el glutatión y la tiorredoxina, para contrarrestar los daños de la oxidación.

La resistencia a la quimioterapia se desarrolla no solo después de la exposición a las especies reactivas del oxígeno administradas de forma externa, sino también a las que se producen internamente. Prácticamente todas las células que son activadas por el gen RAS producen altos niveles de especies reactivas de oxígeno al transmitir la señal que primero activa la maquinaria ribosómica para la síntesis de proteínas y luego la estructura molecular para el ciclo de mitosis celular. Los niveles de especies reactivas del oxígeno que guardan las células en crecimiento que atraviesan el ciclo celular son, por lo tanto, inevitablemente más altos que los de las células equivalentes que no se encuentran en división. Y se encuentran niveles de especies reactivas del oxígeno aún mayores en las células cancerígenas activadas por oncogenes, en las que la señal de crecimiento celular está siempre en funcionamiento. Un desafío particular presentan los altísimos niveles de especies reactivas del oxígeno en los cánceres de páncreas, pulmón y colorrectal cuando son debidos a oncogenes *KRAS*. Los correspondientes altos niveles de antioxidantes que producen mediante la activación del factor de transcripción NRF2 hace que sean unos de los cánceres más resistentes a la quimioterapia.

Afortunadamente, a estas alturas entre los oncólogos existe una aceptación creciente de la idea, antes muy discutida, de que la muerte selectiva de las células cancerígenas por especies reactivas de oxígeno refleja que los altos niveles de ROS están inducidos por el oncogén. Frente a la percepción del público general de que los cánceres prevalecen porque son muy resistentes, la realidad es que muchos de sus nutrientes clave escasean debido al daño que producen las especies reactivas de oxígeno en el funcionamiento mitocondrial. Son simplemente lo bastante resistentes para mantenerse. Pero ¿qué pasaría si pudiéramos interrumpir ese precario equilibrio mediante una disminución drástica de sus niveles de antioxidantes bloqueando la síntesis de los antioxidantes celulares más abundantes?

Aunque el glutatión es el antioxidante más abundante, los primeros ensayos clínicos que buscaban inhibir su síntesis tuvieron poco éxito, probablemente debido a que no se bloqueaba simultáneamente la síntesis en la ruta alternativa del antioxidante tiorredoxina. En cambio, desactivar simultáneamente ambas rutas clave de la defensa antioxidante consigue retrasar rápidamente el desarrollo y reduce la gravedad de una variedad de cánceres en modelos experimentales

animales. Se están usando fármacos que bloquean las rutas del glutatión y la tiorredoxina para tratar la artritis reumatoide y probablemente empezarán a probarse pronto en ensayos clínicos oncológicos en humanos. Ya tenemos pruebas convincentes que demuestran que la inyección regular del poderoso antioxidante que es la vitamina E produce un aumento, y no una disminución, de la incidencia de cáncer de próstata y de pulmón humano.

A medida que el Proyecto Genoma Humano cobraba impulso a finales de la década de 1990, se produjo un importante avance en la caracterización del cáncer a nivel genético con la llegada de los chips de ADN, desarrollados inicialmente en Stanford por Patrick Brown, David Botstein y otros investigadores y comercializados por Affymetrix. Ahora los científicos podían medir simultáneamente la actividad de decenas de genes en las células cancerosas (cuantificando la abundancia de transcripciones de ARN de cada gen) y comparar los resultados con las células sanas, lo que les permitía medir cambios reveladores en la expresión génica de tumores que, vistos al microscopio, parecen idénticos. Para 1999, estos cambios reproducibles en la expresión génica ya permitían diferenciar claramente las células de la leucemia mieloide aguda de las de la leucemia linfoblástica aguda.

Tuvo que pasar casi una década desde ese estudio pionero hasta que Elaine Mardis y Rick Wilson, entonces en la Universidad de Washington en Saint Louis, consideraran que la nueva generación de la tecnología de secuenciación de ADN había madurado lo suficiente para realizar una secuencia del genoma completo de un paciente con cáncer. Sin embargo, los expertos responsables de evaluar la propuesta que ambos presentaron solicitando una subvención, no estuvieron de acuerdo. Mardis cuenta que su plan fue «duramente criticado» por los revisores, con el argumento de que tenía más sentido centrarse en genes individuales o en lugares clave de una mutación que secuenciar laboriosamente todo el genoma con un coste considerable. Pero el equipo de Saint Louis persistió y finalmente pudo ver el fruto de sus esfuerzos —el primer genoma del cáncer secuenciado en su totalidad— publicado en 2008. Habían pasado más de dos décadas desde que mi amigo y premio Nobel Renato Dulbecco defendiera, no sin controversia, la secuenciación del genoma del cáncer: «Si queremos aprender sobre el cáncer, debemos concentrarnos ahora en el genoma celular», escribió en un comentario en *Science*. «Tenemos dos opciones. O intentamos descubrir los genes más importantes en malignidad uno a uno, o... secuenciamos todo el genoma»[\[10\]](#).

PROCESO CELULAR ALTERADO POR ALTERACIONES GENÓMICAS	GENES DE CÁNCER DESCUBIERTOS POR LA GENÓMICA
Señal RTK	<i>EGFR, ERBB2, MET, ALK, JAK, RET, RAS, FGFR1, FGFR2, PDGFRA y CRKL</i>
Señal MAPK (oncogenes)	<i>KRAS, NRAS, BRAF, MAP2K1</i>
Señal MAPK (TSG)	<i>NF1</i>
Señal PI3K (oncogenes)	<i>PIK3CA, AKT1 y AKT3</i>
Señal PI3K (TSG)	<i>PTEN y PIK3R1</i>
Señal Notch (oncogén o TSG)	<i>NOTCH1, NOTCH2 y NOTCH3</i>
Señal TOR (TSG)	<i>STK11, TSC1 y TSC2</i>
Señal Wnt/ β -catenina (TSG)	<i>APC y CTNNB1</i>
Señal TGF- β (TSG)	<i>SMAD2, SMAD4 y TGFBR2</i>
Señal NF- κ B (oncogén)	<i>MYD88</i>
Otra señal	<i>RAC1, RAC2, CDC42, KEAP1, MAP3K1, MAP2K4, ROBO1, ROBO2, SLIT2, SEMA3A, SEMA3E, ELMO1 y DOCK2</i>
Epigenética	<i>DNMT3A, TET2</i>
Histona metiltransferasa de la cromatina	<i>MLL, MLL2, MLL3, EZH2, NSD1 y NSD3</i>
Histona demetilasa de la de la cromatina	<i>JARID1A, UTX, KDM5A y KDM5C</i>
Histona acetiltransferasa	<i>CREBP y EP300</i>
Complejo SWI/SNF de la cromatina	<i>SMARCA1, SMARCA4, ARID1A, ARID2, ARID1B y PBRM1</i>
Cromatina (otro)	<i>CHD1, CHD2 y CHD4</i>
Dependencia del linaje del factor de transcripción u oncogen	<i>MITEF, NKX2-1, SOX-2, ERG, ETV1 y CDX2</i>
Factor de transcripción otro	<i>MYC, RUNX1, GATA3, FOXA1, NKX3.1, SOX9, NFE2L2 y MED12</i>
Empalme	<i>SF3B1, U2AF1, SFRS1, SFRS7, SF3A1, ZRSR2, SRSF2, U2AF2 y PRPF40B</i>
Traducción / homeostasis de proteínas / ubiquitinación	<i>SPOP, FBXW7, WWP1, FAM46C y XBP1</i>
Metabolismo	<i>IDH1 y IDH2</i>
Integridad del genoma	<i>p53, MDM2, MSH, MLH y ATM</i>
Estabilidad de los telómeros	Mutaciones del promotor TERT
Ciclo celular (oncogén)	<i>CCND1 y CCNE1</i>
Ciclo celular (TSG)	<i>CDKN2A, CDKN2B y CDKN1B</i>

Mutaciones cancerígenas clasificadas por función biológica y ruta. La tabla documenta genes importantes mutados en una variedad de procesos celulares.

Adaptado de L. A. Garraway y E. S. Lander, *Cell* 153, 17-37 (2013) / Cell Press.

Desde el informe clave del equipo de Saint Louis se han secuenciado decenas de miles de genomas del cáncer más para definir mejor el espectro de los mecanismos de mutación promotores del crecimiento canceroso. Con la ayuda de programas del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, National Cancer Institute) como el *Atlas del genoma del cáncer* —inventarios completos de las variantes génicas y la actividad de las proteínas en decenas de tumores de miles de pacientes— seguimos descubriendo nuevos participantes en la tragedia de los tumores, entre ellos, muchos de los que ni se sospechaba implicación alguna en el cáncer. La belleza de los estudios sistemáticos del genoma completo es que proporcionan una imagen no sesgada de todo el espectro de las mutaciones cancerosas. No nos vemos limitados por atender a aquello que creemos que estamos buscando. Conocemos ya trescientos genes que aparecen mutados en varios tipos de cáncer, y a partir de ellos los científicos han realizado esquemas de los procesos y rutas que interrumpen: del metabolismo al ciclo celular, desde la epigenética hasta la modificación de histonas, de la regulación génica a la integridad del genoma. Por fin estamos empezando a ver el bosque a partir de los árboles, a ser capaces de agrupar un conjunto inmanejable de cientos de genes mutados en una lista más manejable de rutas y procesos que en el cáncer son disfuncionales.

No es en vano que Jay Bradner, antiguo oncólogo del Instituto de Cáncer Dana-Farber de Harvard y ahora director de I+D en Novartis en Cambridge, haya definido a las RAS, MYC y p53 «los tres jinetes antifármacos del apocalipsis del cáncer». Lo que les da tal preeminencia como objetivos no es únicamente su prevalencia, sino el hecho de que hayan obstaculizado el desarrollo de medicamentos durante décadas, negándose obstinadamente a producir un pliegue molecular adecuado que pueda ser bloqueado por un fármaco de molécula pequeña[11]. Y así, en la lengua vernácula de los químicos, son «antifármacos». Mientras que la mayoría de las proteínas ofrecen una variedad de rincones y pliegues en los que puede alojarse un fármaco pequeño, RAS, por ejemplo, es una proteína lisa en la que no hay posibles puntos de anclaje visibles.



El descubridor de fármacos Jay Bradner (izquierda) revisa algunos datos de investigación de Novartis.
© P. J. Kaszas.

Con el objetivo de encontrar un medicamento que pudiera asfixiar a RAS, Harold Varmus estableció en 2013, siendo aún director del NCI, un programa de diez millones de dólares llamado Iniciativa RAS. «Encontrar un fármaco contra RAS es una prioridad nacional»[\[12\]](#), afirma Greg Verdine, un químico experimentado de la Universidad de Harvard. También es una de las dianas principales de su empresa de biotecnología, Warp Drive Bio (véase la figura 26 del cuadernillo de imágenes). Y es posible que tanta urgencia esté dando sus frutos: Kevan Shokat, investigador del Instituto Médico Howard Hughes de la Universidad de California en San Francisco, ha desarrollado recientemente un nuevo compuesto capaz de acoplarse de forma irreversible a una forma específica de RAS que está asociada al cáncer de pulmón sin alterar la molécula RAS normal. «En lo tocante al cáncer, RAS actúa como un interruptor, y esta molécula mantiene el interruptor en la posición de apagado»[\[13\]](#), dice Shokat.

En la lista de los más buscados por los desarrolladores de fármacos, al lado de RAS está MYC, que en siete de cada diez cánceres aparece activado, impulsando el crecimiento y la proliferación celular. Pieza crucial de la división celular en las células cancerosas el MYC funciona como un grifo siempre abierto. La urgencia de convertir a MYC en un objetivo deriva de su papel central en múltiples redes y rutas de señal. Igual que RAS, tiene también una superficie lisa hasta la frustración. Por ello, muchos investigadores han intentado acabar con las actividades ilícitas de MYC dirigiéndose a otras piezas de la red del oncogén, en concreto, a un pequeño grupo de proteínas llamadas activadores de BET. El primer inhibidor BET desarrollado tomó el nombre de JQ1, por Jun Qi, el químico chino del laboratorio de Harvard de Bradner que sintetizó el compuesto. Al acoplarse a la proteína BET llamada BRD4, JQ1 impide que se una al segmento de ADN (el promotor) que activa el MYC. Pero serán necesarios inhibidores BET más eficaces para bloquear por completo el funcionamiento de MYC.

No debería sorprendernos que los primeros pacientes que han buscado solución a su cáncer a través de la secuenciación del ADN hayan sido famosos con buenas conexiones. En 2004, el cofundador de Apple, Steve Jobs, envió al correo electrónico de sus colegas el diagnóstico de su cáncer neuroendocrino de páncreas. Los médicos habían secuenciado el ADN de una biopsia tumoral, pero los resultados no eran lo bastante concluyentes para identificar mutaciones específicas o dianas farmacológicas que pudieran salvarle. Cuando en 2010 el

escritor británico, crítico literario y ateo militante Christopher Hitchens recibió un diagnóstico de cáncer de esófago —la misma enfermedad que había llevado a su padre a la muerte—, su conocido y ocasional contrincante en los debates, Francis Collins, director de los NIH (y cristiano confeso), le recomendó que secuenciara su genoma. El ADN del tumor de Hitchens —al que se refería como «ese alien ciego e impasible»[\[14\]](#)— fue secuenciado por el grupo de Elaine Mardis y Richard Wilson en el McDonnell Genome Institute de la Universidad de Washington.

Los resultados encerraban una sorpresa: una mutación específica asociada típicamente a una forma de leucemia, no de cáncer de garganta. Así que, en lugar de emplear medicamentos más tradicionales, los médicos le recetaron Gleevec, con el objetivo de actuar sobre la mutación real. Este régimen dio a Hitchens aún más tiempo para educar su extraordinaria mente en el tema del cáncer, hasta que murió de neumonía a finales de 2011. Aunque ni el caso de Jobs ni el de Hitchens terminaron en una curación, ilustran un cambio fundamental en nuestra forma de pensar el cáncer que ha traído el análisis genómico: el tratamiento más preciso y eficaz descansa en la comprensión de la genética del tumor, no de su localización en el cuerpo, cuestión a la que hemos prestado atención durante décadas.

GENOMIC ALTERATIONS



EGFR H773>YNPY 4 therapies	ATM Y2954C Sub 0 therapies	SMARCB1 T250fs*31 0 therapies
		TP53 G262S 0 therapies
TP53 S149fs*21 0 therapies	BCL2L2 amplification 0 therapies	BRIP1 S123* 0 therapies
NFKBIA amplification 0 therapies	NKX2-1 amplification 0 therapies	4 Variants of Unknown Significance

DISEASE-RELEVANT GENES WITH NO REPORTABLE ALTERATIONS

ALK 0 therapies	KRAS 0 therapies
--------------------	---------------------

Informe del análisis del genoma de un paciente con adenocarcinoma de pulmón que detalla los genes portadores de mutaciones que son potencialmente accionables.
Sue Hager / Foundation Medicine.

Gracias a su coste en continuo descenso, la secuenciación de ADN arroja cada vez más datos que podemos aprovechar, y cada vez más centros médicos ofrecen servicios de diagnóstico genético, el examen del ADN de sus pacientes para obtener una biopsia molecular personalizada del genoma de su cáncer. Como director del acaudalado Broad Institute anejo al MIT, Eric Lander ha construido

uno de los principales centros mundiales del genoma del cáncer. Y aunque ha expresado que no tiene ningún interés particular en secuenciar su propio genoma, sí ha afirmado que «si tuviera cáncer, pediría que se me secuenciar el cáncer sin pensarlo».

La empresa de diagnosis cofundada por Lander, Foundation Medicine, es una de las que ofrecen perfiles genéticos del cáncer personalizados y recomendaciones terapéuticas a enfermos de cáncer. Los oncólogos de los centros médicos y los hospitales generales de todo el país pueden enviarles las biopsias de los tumores (o una muestra de sangre) y los científicos de Foundation extraen el ADN y secuencian una lista de cientos de genes asociados al cáncer. A partir de ello, señalan las rutas celulares que muestran alteraciones y pronostican los fármacos que actuarán mejor sobre el tumor del paciente. El informe médico incluye también recomendaciones de los análisis clínicos que pueden ser de relevancia para el paciente. Muchos pacientes a los que se ha realizado este perfil personalizado se han beneficiado del uso de fármacos de administración dirigida y de la posibilidad de recibir tratamientos experimentales. En 2015, Roche adquirió por mil millones de dólares una participación de Foundation Medicine que le garantiza su control.

Un enfoque potencialmente más potente que realizar el perfil de una biopsia tumoral es rastrear las primeras leves señales del cáncer mucho antes del diagnóstico convencional. Esta tecnología se llama biopsia líquida, y es similar al diagnóstico prenatal no invasivo que vimos en el capítulo 8. Todos tenemos rastros de ADN flotando libremente en nuestro torrente sanguíneo. Se estima que, en los enfermos asintomáticos de cáncer, en torno al 0,01 por ciento de ese ADN deriva del tumor. Illumina ha establecido una nueva filial de miles de millones de dólares llamada GRAIL, que ha contado con Bill Gates y el fundador de Amazon, Jeff Bezos, como inversores. Será necesario que se produzcan grandes avances en la sensibilidad y precisión de la tecnología, pero es posible que para el año 2020 podamos hacernos un examen preventivo e indoloro del cáncer igual que el del colesterol.

Naturalmente, espero con todas mis fuerzas que algunos de los fármacos y procedimientos de respuesta inmune contra el cáncer que ahora están tan de moda, y que se denominan colectivamente inmunoterapia, sean también grandes ganadores. De hecho, la esperanza de que muchos de los tipos de cáncer que se muestran resistentes a la quimioterapia sean finalmente controlados por nuestro propio sistema inmunitario tiene una larga y accidentada historia. De la forma más misteriosa y sin aviso previo, de vez en cuando un cáncer humano deja de

crecer de pronto y, finalmente, desaparece. Después de que acabara la Segunda Guerra Mundial y diera comienzo una investigación sobre el cáncer bien financiada, los centros de oncología clínica más avezados empezaron a reclutar talentos inmunológicos de primera fila, con la esperanza de que encontraran formas de provocar muchas más respuestas inmunológicas salvavidas.

Con toda probabilidad, los interruptores aminoácidos que generan la mayor parte de la inmunogenicidad de cada cáncer humano particular no tienen nada que ver con las mutaciones que causan dicho cáncer. En su lugar, reflejan la creación constante de una nueva variabilidad en la secuencia de aminoácidos produciendo aleatoriamente copias erradas de secuencias de ADN al azar durante el crecimiento del tumor —muchas de ellas son resultado de la exposición a mutágenos activos (como la luz solar) mientras el cáncer crece y se divide—. Cada vez más a menudo, los cánceres incurables de los enfermos adinerados estadounidenses se están secuenciando para ver si por casualidad estos cánceres poseen variantes que tengan la probabilidad de provocar una respuesta inmune.

Más avanzados clínicamente están los llamados inhibidores del punto de control, que están diseñados para desencadenar una respuesta inmune contra muchos tipos de cáncer que de otro modo serían letales al liberar las restricciones naturales de nuestro sistema inmunitario (véase el diagrama 21 del cuadernillo de imágenes). Prácticamente todas las grandes empresas farmacéuticas cuentan con un creciente programa de inhibidores del punto de control, pero toda celebración de la remisión milagrosa de un paciente queda rápidamente empañada por las noticias de los reveses clínicos y los ensayos que se abandonan. «Nuestro objetivo es dar con una cura», afirma Carl June, de la Universidad de Pensilvania, uno de los principales defensores de la inmunoterapia. «Pero no podemos decir esa palabra.»[\[15\]](#)

Dos de estos fármacos —el Keytruda de Merck y el Opdivo de Bristol-Myers—, han obtenido la aprobación de la FDA, y sus genios del marketing y las relaciones públicas ya los están promocionando en televisión. Pero las descripciones de los efectos secundarios a las que obliga la FDA, y que en los anuncios se oyen en voz baja, a veces suenan tan horribles como el propio cáncer. Los fabricantes de Opdivo, por ejemplo, advierten de que su medicamento «puede provocar que el sistema inmune ataque otros órganos y tejidos normales de su cuerpo y afectar su funcionamiento. Esto puede suceder en cualquier momento durante o después de terminado el tratamiento, y puede entrañar gravedad y ser letal». No es extraño que muchos sintamos que la guerra contra el cáncer es la batalla perdida más prolongada de nuestro país.

El primer éxito clínico que se consiguió usando un inhibidor del punto de control humano contra un cáncer que se mostraba resistente a la quimioterapia

ocurrió hace pocos años en la Universidad de California en Berkeley, cuando Jim Allison, experto en inmunología oncológica, consiguió sus primeras remisiones prolongadas en melanomas malignos. Ahora la mayoría de los principales centros de oncología clínica prueban los inhibidores de punto de control en los cánceres incurables. Aunque desencadena una fuerte respuesta autoinmune con muchos efectos secundarios indeseados, el Keytruda de Merck ya se ha anotado un tanto al llevar a una remisión aparentemente total el melanoma metastásico de causas solares que aqueja al presidente Jimmy Carter (véase la figura 27 del cuadernillo de imágenes). Sin embargo, el coste de estos tratamientos (en torno a ciento cincuenta mil dólares anuales en el caso de Keytruda) limitará, inevitablemente, su futuro uso, y en especial dado que solo el 20 por ciento de los casos muestra una remisión significativa. Para el Opdivo existen datos clínicos menos sólidos. Es aproximadamente igual de caro aunque quizá sea un poco más efectivo. Por ahora, está por verse si la inmunoterapia, considerada popularmente como un punto de inflexión, conseguirá demostrarse como algo más que un arma menor en el arsenal contra el cáncer. La idea, tan convincente en un principio, sigue repleta de obstáculos en la práctica.

Algo que ahora me da más razones para creer que pronto podremos curar muchos más clases de cáncer en su fase tardía es el nuevo fármaco experimental de Boston Biomedical, empresa biotecnológica de solo una década de antigüedad (y ahora adquirida por la japonesa Dainippon Sumitomo Pharma). Poco después de leer sobre las propiedades anticancerígenas de BBI608 (Napabucasin) en marzo de 2015, visité la sede central de la empresa en Cambridge, Massachusetts, para conocer el modo en que actúa este producto natural de origen vegetal para matar a unas células cancerígenas de fase tardía, ricas en antioxidantes y resistentes a la quimioterapia. Poco después me convertí en asesor científico del equipo que estaba desarrollando el BBI608. En este momento BBI, a través de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, ha publicado los resultados de algunos ensayos clínicos que demuestran su potencial para controlar, si no curar completamente, muchos cánceres pancreáticos y colorrectales que de otro modo se muestran incurables. En el centro de la habilidad de BBI608 para matar células cancerosas está su capacidad de generar especies reactivas de oxígeno[16].

Además, funciona mejor en sinergia positiva con fármacos de quimioterapia como el paclitaxel. Con su generación de especies reactivas de oxígeno, BBI608 reduce los niveles de antioxidantes celulares lo suficiente para evitar que el cáncer se vuelvan resistente a la quimioterapia. Las primeras pistas de su funcionamiento químico provienen de la comparación de las propiedades anticancerígenas de BBI608 con las del producto que es su homólogo natural, la

oxidante naftoquinona lapachona, cuyo amplio rango de acción abarca desde protozoos hasta hongos y muchas formas de bacterias y de cáncer. La lapachona, una ancestral medicina tradicional amazónica derivada de la corteza del árbol del lapacho, actúa contra los cánceres resistentes a la quimioterapia solo después de ser catalizada en un derivado generador de especies reactivas de oxígeno. En Bélgica llevan usándose más de quince años combinaciones generadoras de especies reactivas de oxígeno de la vitamina C y la vitamina K₃ (un derivado de la naftoquinona) para matar de forma selectiva células cancerosas humanas en crecimiento en cultivo o en ratones. Lamentablemente, los intentos de dar un uso clínico a esta combinación de vitaminas potencialmente económica se han visto obstaculizados por el coste extremadamente elevado de los estudios clínicos y por la acción de los controles regulatorios que limitan el acceso a la combinación de vitaminas. Pero dado que esta combinación de vitaminas ya ha demostrado tener éxito, en fase preclínica, en el control del infame parásito llamado trypanosoma que causa la enfermedad de Chagas en humanos, el sentido común —y la humanidad— dictan que su uso para tratar el cáncer debe estar permitido, al menos bajo control médico. Por desgracia, la capacidad de generar especies reactivas de oxígeno inherentemente menor de la lapachona ha impedido hasta ahora que se desarrolle en forma de fármacos eficaces contra el cáncer, como BBI608.

BBI608 tiene ahora un competidor comercial serio en la lucha contra el cáncer incurable: el medicamento experimental de Cornerstone Pharmaceuticals CPI-613, que empezó a desarrollarse en el laboratorio de Paul Bingham en Stony Brook, en Long Island. Al hacer disminuir los niveles de moléculas de poder reductor fundamentales, el despliegue de CPI-613 debería hacer que gran parte de los cánceres que se muestran resistentes a la quimioterapia sean curables mediante quimioterapia oxidativa. Pero, igual que ocurre con el BBI608, no podrá proclamarse la victoria hasta que ensayos clínicos de mucho mayor alcance muestren remisiones curativas entre enfermos de leucemia mieloide y el resto de tipos de cáncer que está estudiando Cornerstone.

Las moléculas de productos naturales (aisladas de plantas, hongos y bacterias), necesariamente, mantienen a raya (cuando no matan) a los patógenos peligrosos sin dañar simultáneamente a sus organismos hospedantes. Las especies reactivas de oxígeno puras matan células con menos conmoción que, por ejemplo, moléculas sintéticas como el cisplatino o las modificaciones químicas de productos naturales, como el paclitaxel. Deberíamos poner en marcha búsquedas masivas de bibliotecas de productos naturales para encontrar naftoquinonas naturales que generen aún más especies reactivas de oxígeno que

el BBI608. Y hay muchas más cantidades de oro anticancerígeno, en forma de productos naturales a base de quinona, cuyas minas aún no hemos descubierto.

Será importante conocer tan pronto como sea posible la medida en que los animales superiores emplean, igual que las plantas, naftoquinonas generadoras de especies reactivas de oxígeno como línea de defensa contra los enemigos tóxicos.

Desde la década de 1890, el cirujano del Hospital Memorial de Nueva York, William Coley, empezó a observar la ocasional remisión del cáncer en pacientes que habían sufrido infecciones bacterianas agudas. Naturalmente, se preguntó si la desaparición de los tumores estaba de algún modo relacionada con aquellas infecciones. Para probar esta intuición, Coley inyectó bacterias vivas en un paciente que padecía un tumor maligno terminal inoperable. El paciente mostró una recuperación notable, inducida por la infección, y vivió otros veintiséis años más hasta que sucumbió a un mortal ataque al corazón. Hoy, el despliegue casi universal de antibióticos como la penicilina hace que los enfermos de cáncer no contraigan casi nunca infecciones bacterianas serias. Aun si la suposición de Coley de que las infecciones bacterianas tienen el potencial de curar muchos tipos de cáncer peligrosos fuera correcta, la medicina actual impide ese redescubrimiento.

Coley no volvió a intentar obtener el permiso para inyectar un patógeno letal en un ser humano vivo. Empezó a tratar habitualmente a sus pacientes con cáncer con una mezcla de bacterias muertas por calor (la «toxina de Coley») con la esperanza de movilizar el «poder de resistencia» del cuerpo humano. Aunque Coley creía que sus «toxinas» fomentaban una mayor supervivencia, nunca llegaron a tener el poder terapéutico de los tratamientos de radiación que surgieron tras el descubrimiento de los rayos X y la radiación γ . La llegada de la quimioterapia, después de la Segunda Guerra Mundial, empujó aún más las toxinas de Coley al exterior de los márgenes médicos. En 1965, la Sociedad Estadounidense del Cáncer incluyó las toxinas de Coley en su lista de «Métodos no probados de terapia contra el cáncer».

Pero la hija de Coley, Helen Coley Nauts, creyó durante mucho tiempo que el descubrimiento de su padre estaba siendo imprudentemente ignorado. Empezando con una donación de dos mil dólares de Nelson Rockefeller, cofundó el Instituto para la Investigación del Cáncer (CRI, Cancer Research Institute) en Nueva York, y enroló a diversos inmunólogos influyentes en su consejo asesor. Para 1971, el CRI contaba con los medios financieros suficientes para designar a Lloyd Old, destacado experto en inmunología oncológica del Sloan Kettering Institute (del Hospital Memorial), como su primer director médico, sabiendo que él también creía que con toda probabilidad las toxinas de Coley habían alargado

la vida de muchos enfermos de cáncer. Hoy, casi cincuenta años después, me pregunto si las remisiones observadas de Coley tuvieron que ser el resultado de una respuesta inmune potenciada por las bacterias. En vez de ello, podrían haber provenido de la activación de un producto natural vertebrado por la quinona que genere especies reactivas de oxígeno.

Desde el expresidente Obama pasando por los directores de los NIH, el NCI y ejecutivos de empresas como Foundation Medicine, el público estadounidense entiende ahora el mensaje de que la secuenciación de rutina del ADN de las células tumorales nos ha llevado ya a la era de la medicina personal contra el cáncer, lo que pronto permitirá a los médicos emplear la información genética para tratar, cuando no curar, muchos más tipos de cáncer en humanos. Sin embargo, menos del 5 por ciento de los cambios cancerosos que permite revelar la secuenciación pueden tratarse con los fármacos contra el cáncer que hoy tenemos. Es más, de los medicamentos actualmente disponibles, solo uno, el Gleevec, tiene la capacidad de extender la vida en más de un par de años.

Para la mayor parte de nosotros, la medicina personal contra el cáncer aún no es algo real. Pronto, sin embargo, nuevos fármacos experimentales como BBI608 y CPI-613, ambos diseñados con el poder de acabar con los cánceres que se muestran quimiorresistentes, alcanzarán, espero, una implantación clínica común. Su eficacia individual podría muy bien beneficiarse de un conocimiento preciso de las mutaciones genéticas que hacen que el cáncer sean tan mortal. De ser así, en menos de una década, la medicina personalizada contra el cáncer podría ser algo habitual. Con solo ochenta y nueve años, albergo grandes esperanzas de ver, antes de morir, a la mayor parte de los cánceres convertidos en algo que podemos detener.

EPÍLOGO

NUESTROS GENES Y NUESTRO FUTURO

«El doctor Darwin y algunos de los autores científicos alemanes han opinado que el suceso en el que se basa este relato imaginario entra dentro de lo posible».

Así comienza el prólogo anónimo de Percy Bysshe Shelley a la novela *Frankenstein* de su esposa Mary Shelley, una historia cuya influencia en la imaginación moderna ha excedido con mucho la de todo lo que el propio poeta escribiera nunca. Tal vez ninguna obra desde *Frankenstein* ha captado de un modo tan perturbador la emoción de la ciencia a punto de descubrir el secreto de la vida. Y probablemente ninguna ha tratado tan a fondo las consecuencias sociales de haberse apropiado de semejante poder divino.

La idea de vivificar a un muerto y mejorar la vida tal como esta transcurre de forma natural en el mundo, se había apoderado de la imaginación humana mucho antes de la publicación de la obra de Mary Shelley en 1818. La mitología griega cuenta que el escultor Pigmalión solicitó con éxito a Afrodita, diosa del amor, que infundiera vida a la estatua de la hermosa mujer que había tallado en marfil. Pero fue durante la febril explosión de progreso científico que siguió a la Ilustración cuando los científicos cayeron por primera vez en la cuenta de que el secreto de la vida podría estar al alcance de los hombres. En realidad, el Dr. Darwin al que hace referencia el prólogo no es el célebre Charles, sino su abuelo Erasmus, cuyo uso experimental de la electricidad para devolver la vida a partes muertas del cuerpo fascinó a su conocido Shelley. Retrospectivamente, sabemos que la exploración del Dr. Darwin de lo que se denominaba «galvinismo» era una cortina de humo: el secreto de la vida siguió siéndolo hasta 1953. Solo el descubrimiento de la doble hélice y la consiguiente revolución genética nos ha proporcionado fundamentos para pensar que los poderes que tradicionalmente se han considerado de la exclusiva propiedad de los dioses podrían ser algún día nuestros. Ahora sabemos que la vida no es más que un conjunto inmenso de reacciones químicas coordinadas. El «secreto» de esa coordinación es la serie asombrosamente compleja de instrucciones inscritas, una vez más con caracteres químicos, en nuestro ADN.

Pero todavía nos queda mucho camino por recorrer en nuestro viaje hacia una total comprensión de cómo realiza su trabajo el ADN. En el estudio de la

conciencia humana, por ejemplo, nuestro conocimiento es tan rudimentario que perviven argumentaciones que incorporan algunos elementos del vitalismo, aun cuando estos conceptos están superados. No obstante, tanto nuestra interpretación de la vida como nuestra demostrada capacidad para manipularla son realidades de nuestra cultura. No es de extrañar, pues, que haya tantos aspirantes a suceder a Mary Shelley: artistas y científicos han deseado explorar las ramificaciones de nuestro nuevo conocimiento genético.

Muchos de estos intentos son superficiales y delatan la ignorancia de sus autores sobre lo que es y no es factible desde un punto de vista biológico. Pero uno en particular perdura en mi mente por plantear importantes cuestiones y hacerlo de un modo elegante y apremiante. La película de Andrew Niccols *Gattaca*, de 1997, lleva las repercusiones de una sociedad obsesionada con la perfección genética hasta los límites actuales de nuestra imaginación. En un mundo futuro existen dos tipos de humanos: una clase dominante perfeccionada genéticamente y una clase inferior que vive con las cualidades genéticas imperfectas de los hombres de hoy. Unos supersensibles análisis de ADN aseguran que los mejores puestos de trabajo sean ocupados por la élite genética mientras que en todo momento se discrimina a los «no válidos». El héroe de *Gattaca* es el «no válido» Vincent (Ethan Hawke), concebido por una pareja en el ardor de una pasión imprudente en el asiento de atrás de un coche. Posteriormente, el hermano pequeño de Vincent, Anton, es debidamente manipulado en el laboratorio y de ese modo dotado de los mejores atributos genéticos. A medida que ambos van creciendo, cada vez que Vincent intenta infructuosamente ganar a su hermano pequeño en competiciones de natación se le hace evidente su propia inferioridad. La discriminación genética obliga finalmente a Vincent a aceptar un humilde trabajo de conserje en Gattaca Corporation.

En *Gattaca*, Vincent alimenta un sueño imposible: viajar al espacio. Pero para cumplir los requisitos necesarios para la misión tripulada a Titán debe ocultar su condición de «no válido». Por lo tanto, asume la identidad de Jerome (Jude Law), un antiguo atleta de la élite genética que, discapacitado a raíz de un accidente, necesita la ayuda de Vincent. Este adquiere muestras de cabello y orina de Jerome y las usa para garantizar su ingreso ilegal en el programa de formación de vuelo. Todo parece ir como la seda cuando conoce a la escultural Irene (Uma Thurman) y se enamora. Pero una semana antes de que tenga que volar al espacio, se produce el desastre: el director de la misión es asesinado y en la consiguiente investigación policial se descubre un pelo de un «no válido» en el escenario del crimen. Una pestaña perdida por Vincent amenaza no solo con desvanecer su sueño desesperado, sino con implicarle injustamente mediante una

prueba de ADN como el asesino del director. La destrucción de Vincent parece predestinada, pero consigue eludir una pesquisa genética de pesadilla hasta que se descubre que otro de los directores de *Gattaca* es el auténtico asesino. El final de la película es solo medio feliz: Vincent volará al espacio pero sin Irene, ya que se descubre que esta es portadora de ciertas imperfecciones genéticas incompatibles con largas misiones espaciales.

Pocos de nosotros, por no decir ninguno, desearía imaginar a sus hijos viviendo en la clase de tiranía genética propuesta por *Gattaca*. Dejando aparte la cuestión de si la situación hipotética prevista es tecnológicamente viable, debemos abordar el principal asunto que plantea la película: ¿el conocimiento del ADN hace inevitable un sistema de castas genéticas, un mundo de ricos y pobres genéticos? Los observadores más pesimistas prevén una situación aún peor: ¿sería posible que un día llegáramos tan lejos como para engendrar una raza de clones condenados a una vida servil ordenada por su ADN? Más que luchar por fortalecer al débil, ¿sería nuestro propósito hacer aún más fuertes a los descendientes del fuerte? Y la pregunta más fundamental, ¿deberíamos manipular los genes humanos? Las respuestas a estas preguntas dependen en gran medida de nuestras ideas sobre la naturaleza humana.

Actualmente, gran parte de la paranoia pública que rodea los peligros de la manipulación genética humana está inspirada por un reconocimiento legítimo de nuestro lado egoísta, ese aspecto de nuestra naturaleza que la evolución ha dotado para favorecer nuestra supervivencia aun a costa de los demás si fuera necesario. Los críticos prevén un mundo en el cual el conocimiento genético se utilizaría únicamente para ampliar la distancia entre los privilegiados (aquellos que están mejor situados para poner la genética a su servicio) y los oprimidos (aquellos cuya genética solo puede ponerles en una situación más desventajosa). Pero una idea semejante solamente reconoce una cara de nuestra humanidad.

El hecho de que yo vea las consecuencias de nuestros crecientes conocimientos genéticos de un modo completamente distinto se debe a que también conozco la otra cara. Por muy dispuestos que podamos estar para la competición, los humanos somos también profundamente sociales. La compasión por los demás en la necesidad o la aflicción es un elemento genético de nuestra naturaleza como lo puede ser la tendencia a sonreír cuando estamos contentos. Aunque algunos teóricos morales contemporáneos se complacen en atribuir nuestros impulsos altruistas a consideraciones en el fondo egoístas —la amabilidad hacia los demás se considera simplemente una forma condicionada a favorecer el mismo beneficio a cambio—, no es menos cierto que la nuestra es una especie social única. Desde que nuestros antepasados unieron sus fuerzas por primera vez para cazar un mamut para la cena, la colaboración entre los

individuos ha sido una parte esencial de la historia del triunfo humano. Dada la poderosa ventaja evolutiva de actuar colectivamente de esta forma, es probable que la propia selección natural nos haya dotado a cada uno de un deseo de ver a los demás (y, por lo tanto, a nuestra sociedad) prosperar antes que fracasar.

Hasta los que admiten que el impulso de mejorar la suerte de los demás forma parte de la naturaleza humana, discrepan sobre la mejor forma de hacerlo, lo que constituye un tema de debate social y político permanente. La ortodoxia reinante sostiene que la mejor forma de ayudar a nuestros conciudadanos es abordando los problemas teniendo en cuenta su crianza. La falta de alimentos, amor y educación en los seres humanos ha reducido la posibilidad de llevar vidas productivas. Pero, como hemos visto, la crianza, aun teniendo una gran influencia, tiene sus límites, que se revelan del modo más drástico en los casos de profunda inferioridad genética. Los niños que padecen el síndrome del cromosoma X frágil seguirán sin poder valerse por sí mismos ni siquiera con una alimentación y una educación perfectas. Ni tampoco la mejor enseñanza del mundo dará a los que aprenden despacio una oportunidad de ser los primeros de la clase. Por lo tanto, si de verdad queremos mejorar la educación, no podemos, en conciencia, limitarnos a buscar remedios en la crianza. Sin embargo, sospecho que las políticas educativas las fijan con demasiada frecuencia unos políticos para quienes la consigna «ningún niño rezagado», elocuente pero engañosa, resulta atractiva precisamente porque es totalmente irreprochable. Pero los niños se quedarán rezagados si seguimos insistiendo en que cada uno tiene las mismas posibilidades de aprender.

Todavía no entendemos por qué algunos niños aprenden más deprisa que otros y no sé cuándo lo haremos. Pero si consideramos la cantidad de conocimientos biológicos, inimaginables hace cincuenta años, que la revolución genética ha hecho posible, el asunto deja de tener sentido. La cuestión es más bien esta: ¿estamos preparados para aceptar el innegable e inmenso potencial de la genética para mejorar la condición humana, individual y colectivamente? Y sobre todo, ¿querríamos que la información genética guiara el modelo de enseñanza más adecuado a las necesidades individuales de nuestros hijos? ¿Desearíamos más adelante una píldora que permitiera a los niños con el síndrome del cromosoma X frágil ir al colegio con otros niños, o una que permitiera a los alumnos lentos seguir el ritmo en clase de los rápidos? ¿Y qué pasa con la perspectiva aún más lejana de una terapia génica germinal viable? Una vez identificados los genes oportunos, ¿querríamos ejercer un futuro poder para transformar a los aprendices lentos en rápidos antes incluso de que nazcan?

No se trata de ciencia ficción: ya podemos mejorar la memoria de los ratones. ¿Hay alguna razón por la que nuestro propósito no pudiera ser hacer lo mismo por los hombres?

Uno se pregunta cuál podría ser nuestra respuesta visceral a tales posibilidades si la historia humana no hubiera conocido nunca la oscura travesía del movimiento eugenésico. ¿Seguiríamos temblando al oír el término «perfeccionamiento genético»? La realidad es que la idea de mejorar los genes que nos ha dado la naturaleza inquieta a la gente. Cuando hablamos de nuestros genes, parecemos dispuestos a cometer lo que los filósofos llaman la «falacia naturalista», asumiendo que es mejor lo que proponía la naturaleza. Mediante la calefacción central de nuestros hogares y la toma de antibióticos cuando tenemos una infección evitamos cuidadosamente la falacia en nuestra vida cotidiana, pero la mención del perfeccionamiento genético hace que nos precipitemos a enarbolar la bandera de «la naturaleza sabe lo que hace». Por esta razón, creo que lo más probable es que el esfuerzo por prevenir la enfermedad dará lugar a la aceptación del perfeccionamiento genético.

La terapia génica germinal tiene la posibilidad de hacer que el ser humano resista los estragos del VIH. Los métodos del ADN recombinante que han permitido a los genetistas moleculares especialistas en plantas cultivar patatas resistentes a los virus de la patata, bien podrían del mismo modo hacer al hombre resistente al sida. Pero ¿debería ser esto un objetivo? Probablemente habrá quien sostenga que más que alterar los genes de la gente deberíamos concentrar nuestros esfuerzos en tratar a los que podamos e inculcar a todos los demás los peligros de unas relaciones sexuales promiscuas. Sin embargo, encuentro que una respuesta tan moralista es profundamente inmoral. Se ha demostrado que la educación es un arma poderosa, pero absolutamente insuficiente en nuestra guerra contra la enfermedad. Desde hace ya décadas, nuestras mejores mentes científicas se han visto burladas por la extraordinaria capacidad del virus para eludir los intentos por controlarlo. Y mientras que en el mundo desarrollado la propagación de la enfermedad ha disminuido, enormes franjas del planeta marcan el paso del tiempo como bombas demográficas de efecto retardado. El futuro de esas regiones, pobladas en su mayor parte por personas que no son lo bastante prósperas ni educadas para organizar una respuesta eficaz, me llena de espanto. Podemos esperar con anhelo que se elaboren vacunas eficaces contra el sida o potentes fármacos antivirales lo suficientemente baratos como para que todo el mundo en todas partes pueda disponer de ellos. Pero dados nuestros antecedentes en el desarrollo de terapias hasta la fecha —que no se ve ayudado por la presión comercial de la empresas farmacéuticas de centrarse en enfermedades del primer mundo, donde el precio

de venta es mayor— es muy poco probable que este progreso sensacional se produzca. Y con todo, los que proponen modificar genes germinales para luchar contra el sida puede que, lamentablemente, tengan que esperar hasta que tales esperanzas se tornen en desesperación —y catástrofe mundial— antes de recibir autorización para proceder.

En todo el mundo las reglamentaciones oficiales prohíben actualmente a los científicos añadir ADN a células germinales humanas. Diversas organizaciones apoyan esta prohibición. Los grupos religiosos —que creen que manipular indebidamente las células germinales humanas es, en efecto, hacer el papel de Dios— representan gran parte de la fuerte oposición previsible entre el público general. Por su parte, los críticos seculares, como hemos visto, temen una transformación social espeluznante como la que sugiere *Gattaca*, en la que las desigualdades humanas naturales se amplificarán de forma grotesca y se borrará cualquier vestigio de sociedad igualitaria. Con todo, aunque esta premisa contribuye a un buen guion, a mí no me parece menos extravagante que la idea de que la genética preparará el camino de la utopía.

Pero aunque admitamos hipotéticamente que el perfeccionamiento genético pudiera aplicarse —como cualquier otra potente tecnología— con fines sociales atroces, eso basta para reforzar nuestro argumento a favor de promoverlo. Considerando que es casi imposible contener el progreso tecnológico y el hecho de que gran parte de lo hoy prohibido está en camino de ser factible, ¿osaríamos refrenar a nuestra propia comunidad de investigadores y nos arriesgaríamos a permitir que alguna cultura que no comparte nuestros valores nos llevara ventaja? Desde el momento en que el primero de nuestros antepasados convirtió un palo en una lanza, las consecuencias de los conflictos a lo largo de la historia han sido impuestas por la tecnología. No debemos olvidar que Hitler estuvo presionando desesperadamente a los físicos del Tercer Reich para que crearan armas nucleares. Tal vez un día, la lucha contra un Hitler de nuestros días dependerá de nuestro dominio de las tecnologías genéticas.

Solo veo un argumento verdaderamente racional para retrasar el avance del perfeccionamiento genético humano. La mayoría de los científicos comparten esta incertidumbre: ¿se podrá llevar a cabo alguna vez la terapia génica germinal sin peligro? La muerte de Jesse Gelsinger en 1999 ha ensombrecido la terapia génica durante casi una década. Merece la pena señalar, sin embargo, que en contra de las apariencias, la terapia génica germinal debería ser en principio más fácil de realizar sin peligro que la somática. En este último caso, introducimos genes en miles de millones de células y siempre existe la posibilidad, como ha

ocurrido en varios casos de tratamientos en pacientes de SCID, que un gen o genes decisivos de una de esas células resulten dañados produciendo un efecto secundario espeluznante: el cáncer. Por el contrario, en la terapia génica germinal insertamos ADN en una única célula y, por consiguiente, el control de todo el proceso puede ser mucho más riguroso. Pero los intereses en juego son aún más altos en la terapia germinal; un experimento fallido sería una catástrofe impensable: un ser humano defectuoso de nacimiento, tal vez de un modo imposible de imaginar, debido a nuestra manipulación de sus genes. Las consecuencias serían trágicas. No solo sufriría la familia afectada, sino que toda la humanidad perdería porque la ciencia se echaría atrás.

Cuando los experimentos de terapia génica en ratones, moscas o peces cebrase van a pique, ninguna carrera se malogra ni se retiran los fondos para la investigación. Pero si alguna vez los protocolos de perfeccionamiento genético produjeran niños con unas posibilidades de vida disminuidas antes que aumentadas, la investigación para controlar el poder del ADN se vería seguramente retrasada durante años, cuando no décadas. Solo deberíamos intentar la experimentación humana una vez que hayamos perfeccionado los métodos para introducir genes funcionales en nuestros parientes cercanos, los primates. Pero aun cuando los monos y los chimpancés se puedan perfeccionar genéticamente sin peligro, el inicio de la experimentación humana exigirá resolución y valor: la promesa de un enorme beneficio no se cumplirá salvo mediante experimentos que a la larga pondrán vidas en cierto peligro. Tal como están las cosas, los procedimientos médicos convencionales, sobre todo los nuevos, requieren un valor similar: la neurocirugía también puede torcerse y, sin embargo, los enfermos se someterán a ella si sus posibles ventajas exceden a los peligros.

Hasta hace no mucho, el debate sobre la terapia génica germinal podía dejarse a un lado simplemente a causa de sus enormes dificultades técnicas. Pero tales objeciones se han eliminado con el advenimiento de la tecnología CRISPR, que, como vimos en el capítulo 12, ha revolucionado la práctica de la edición de genes hasta el punto de que es casi tan simple como la reacción en cadena de la polimerasa o la secuenciación del ADN. Los jóvenes científicos que han liderado este campo, entre ellos a Jennifer Doudna, Emmanuelle Charpentier y Feng Zhang, han sido ya galardonados con una lluvia de prestigiosos y lucrativos premios de ciencias, y creo que tienen todas las probabilidades para ser futuros premios Nobel.

En 2015, aún bajo la sombra del congreso de Asilomar sobre ADN recombinante celebrado cuarenta años antes, la Academia Nacional de Ciencias de Washington D.C., convocó una poblada reunión para debatir sobre el rápido

progreso y las implicaciones éticas de la edición germinal en humanos mediante CRISPR. El organizador principal era el premio Nobel David Baltimore, uno de los participantes del congreso de Asilomar cuarenta años antes. El detonante del simposio había sido un informe publicado en abril de 2015 en una revista recóndita de un grupo igualmente recóndito de investigadores chinos que había experimentado por primera vez con CRISPR en embriones humanos (no viables). Los resultados eran bastante anodinos, pero esa no era la cuestión: para algunas personas, particularmente en el ámbito científico, era mucho más preocupante que se hubiera cruzado una línea ética.

El director del coro de voces contrarias a la edición génica germinal es el director de los NIH, Francis Collins, quien afirma que se trata de una línea roja que no se debe cruzar. Collins no ve ninguna necesidad médica de estar manipulando tres mil quinientos millones de años de evolución, ni siquiera en el caso de que la tecnología fuera perfectamente segura. «Los bebés de diseño son geniales para las películas de Hollywood. Pero muy malos para la ciencia, y creo que es una ética realmente mala»[\[1\]](#), dijo. A juicio de Collins, los problemas de seguridad —lo que algunos llaman «el riesgo de irreversibilidad»— siguen siendo generalizados, igual que la ausencia de una necesidad médica apremiante cuando existen otras herramientas, como el diagnóstico genético preimplantacional, que permiten a los padres un alto margen de elección sin necesidad de entrometerse irreversiblemente en el ADN de las futuras generaciones.

Por otro lado, liderando el otro bando se encuentra un genetista de la Escuela de Medicina de Harvard, George Church, cofundador de Editas Medicine junto con Zhang y Doudna. Church visualiza innumerables aplicaciones para la edición germinal: eliminar los genes de enfermedades y mejorar otros rasgos. En cuanto a la cuestión de la seguridad, Church asegura que, si bien es verdad que CRISPR afecta ocasionalmente a otras secuencias, la tasa de estos efectos colaterales es significativamente menor que la tasa de mutación espontánea durante la división celular.

Eric Lander, hablando por muchas personas, afirmó que aún hay demasiadas cosas que desconocemos sobre el genoma. Los genes que a primera vista parecen buenos candidatos para su erradicación pueden producir consecuencias indeseadas. Por ejemplo, una mutación en el receptor de *CCR5* anula la capacidad de infectar las células del VIH, pero aumenta también el riesgo de contraer el virus del Nilo occidental. Lander destacó un par de escenarios hipotéticos para la terapia germinal, como la edición del gen *APOE* para eliminar la variante *E4* asociada con un riesgo elevado de Alzheimer, o la eliminación del gen *PCSK9* para suprimir los niveles de colesterol LDL. Pero insiste en la

necesidad de actuar con mucha precaución. «Si realmente se tratara de una buena idea, no puedo menos que rascarme la cabeza pensando ¿por qué no intentó hacerlo la propia evolución, y aumentar la presencia de eso en la población?»[\[2\]](#), comentó. La mesa de la Academia Nacional de Ciencias se hizo eco de ese pensamiento y concluyó que no hay ninguna razón convincente para permitir la experimentación con embriones humanos por medio de CRISPR. Pero, al mismo tiempo, no recomendó que se impusiera una moratoria en la investigación con CRISPR. El potencial de esta tecnología es demasiado grande, demasiado fascinante, para truncarla y destinarla a la clandestinidad.

A pesar de todo, mi opinión es que, a pesar de los riesgos, deberíamos considerar seriamente la terapia génica germinal. Lo único que espero es que la mayoría de los biólogos que comparten este criterio se mantengan firmes en los futuros debates y no se dejen intimidar por las inevitables críticas. Algunos de nosotros ya conoce el dolor de haber sufrido el mismo castigo reservado en otro tiempo a los eugenistas. Pero al final, ese es un bajo precio que hay que pagar para reparar la injusticia genética. Si a semejante trabajo le llaman eugenesia, entonces soy eugenista.

A lo largo de mi carrera desde el descubrimiento de la doble hélice, mi admiración por la grandeza de lo que la evolución ha instalado en cada una de nuestras células solo es comparable a la angustia por la cruel arbitrariedad de la desventaja genética y el defecto genético, especialmente cuando arruinan la vida de los niños. En el pasado, eliminar esas mutaciones genéticas perniciosas era el cometido de la selección natural —un proceso que es al mismo tiempo maravillosamente eficaz y lamentablemente brutal—. Hoy en día, la selección natural sigue manteniendo su influencia: un niño que nace con la enfermedad de Tay-Sachs y muere al cabo de pocos años es —desde un punto de vista biológico imparcial— una víctima de la selección contra dicha mutación. Pero ahora, puesto que hemos identificado muchas de esas mutaciones que han causado tanta desgracia a lo largo de los años, eludir la selección natural está en nuestro poder. Seguramente, suponiendo que existiera un tipo de diagnóstico preventivo, cualquiera se lo pensaría dos veces antes de optar por traer al mundo un niño con Tay-Sachs. La criatura se enfrentará a la perspectiva de tres o cuatro largos años de sufrimiento antes de que la muerte llegue como una liberación misericordiosa. Y de este modo, si hay una cuestión ética suprema que concierna al nuevo y grandioso conocimiento genético creado por el Proyecto Genoma Humano, es, en mi opinión, la lentitud con la que desplegamos lo que ahora sabemos para disminuir el sufrimiento humano. Dejando a un lado las incertidumbres de la

terapia génica, encuentro que la demora en aprovechar aquellos beneficios incluso más inequívocos es completamente desmedida. El hecho de que en una sociedad médicamente avanzada como la nuestra casi ninguna mujer se someta a una exploración en busca de la mutación del cromosoma X frágil una década después de su descubrimiento solo puede ser testimonio de ignorancia o intransigencia. Cualquier mujer que lea estas palabras debería darse cuenta de que una de las cosas importantes que puede hacer como progenitora potencial o real es recabar información sobre los riesgos genéticos a los que se enfrentan sus hijos nonatos mediante la búsqueda de genes perniciosos en su estirpe familiar y en la de su cónyuge o, directamente, en el embrión del hijo que ha concebido. Y no dejemos que nadie insinúe que una mujer no está autorizada a poseer este conocimiento. Tiene derecho a acceder a él lo mismo que tiene derecho a actuar sobre él. Ella es la que cargará con las consecuencias inmediatas.

Con nuestra nueva capacidad para obtener información sobre la secuencia del ADN con una eficacia asombrosamente alta (y un coste asombrosamente bajo), tenemos hoy un asiento de primera fila en la observación del impacto que producen las mutaciones en nuestra especie. Con la secuenciación del genoma de tríos familiares —ambos progenitores y su hijo—, sabemos que cada nuevo ser humano tiene entre sesenta y cien mutaciones nuevas por derecho de nacimiento. (Es interesante que el número exacto dependa en parte de la edad de los padres, y que los padres mayores resulten en más mutaciones que los más jóvenes.) Muchas de estas mutaciones no tendrán consecuencias, pues caen en regiones del genoma de poca importancia funcional, pero otras pueden tener efectos significativos en el funcionamiento de nuestro cuerpo y nuestra mente. Al fin y al cabo, somos complejas máquinas bioquímicas que dependen de la interacción de trillones de partes, por lo que cualquier cambio aleatorio en la información del sistema tiene el potencial de estropearlo todo. Quizá en el futuro seamos capaces de intervenir, por medio de algún tipo de tecnología de tipo CRISPR, para corregir estas mutaciones erróneas y eliminar la carga que inevitablemente producen.

Hace varios años, poco después de la culminación del Proyecto Genoma Humano, mis opiniones sobre este tema fueron acogidas con una gran frialdad en Alemania. La publicación de mi ensayo «Ethical Implications of the Human Genome Project» («Repercusiones éticas del Proyecto Genoma Humano») en el *Frankfurter Allgemeine Zeitung (FAZ)*, periódico sumamente respetado, provocó

un torrente de críticas. Tal vez fue esa la intención del redactor jefe: sin mi conocimiento, y mucho menos mi consentimiento, el periódico había dado a mi ensayo el nuevo título, ideado por el traductor, de «The Ethic of the Genome Why We Should Not Leave the Future of Human Race to God» («La ética del genoma. Por qué no deberíamos dejar el futuro de la raza humana en manos de Dios»). Aunque no suscribo ninguna religión ni hago un secreto de mis ideas laicas, nunca hubiera formulado mi postura como una provocación hacia aquellos que sí lo hacen. Una respuesta sorprendentemente hostil procedía de un hombre de ciencia, el presidente de la Cámara Federal Alemana de Doctores en Medicina, quien me acusaba de «seguir la lógica de los nazis que distinguían entre una vida que valía la pena vivir y una vida que no valía la pena vivir». Un día después, un editorial titulado «Unethical Offer» apareció en el mismo periódico que había publicado mi artículo. El autor, Henning Ritter, sostenía con una convicción farisaica que en Alemania la decisión de poner fin a la vida de los fetos genéticamente dañados nunca sería un asunto privado. En realidad, su discurso revelaba una ignorancia de la legislación del país; actualmente en Alemania solo corresponde a la mujer embarazada el derecho a decidir, después de recibir asesoramiento médico, si lleva a término su embarazo.

Los críticos más honestos eran los que defendían públicamente sus creencias personales y no explotaban el terrorífico espectro del pasado alemán. El venerado presidente alemán Johannes Rau rebatió mis opiniones declarando que «la valía y el sentimiento no se basan únicamente en el conocimiento». Como protestante practicante, él halla las verdades en la revelación religiosa; mientras que yo, un científico, dependo solo de la observación y la experimentación. Por lo tanto, debo valorar las acciones basándome en mi intuición moral. Y solo veo un daño innecesario en negar a las mujeres el acceso al diagnóstico prenatal hasta que, como dirían algunos, existan remedios para los defectos en cuestión. En un comentario menos comedido, el teólogo protestante Dietmar Mieth llamaba a mi ensayo «la ética del horror» y discrepaba de mi afirmación de que un mayor conocimiento proporcionará a los hombres mejores respuestas a los dilemas éticos. Pero la existencia de un dilema supone que hay que elegir y, en mi opinión, es mejor elegir que no hacerlo. Una mujer que se entera de que su feto padece la enfermedad de Tay-Sachs se enfrenta ahora al dilema de qué hacer; pero al menos tiene una alternativa, mientras que antes no tenía ninguna. Aunque estoy seguro de que muchos científicos alemanes están de acuerdo conmigo, hay demasiados que parecen amedrentados por el pasado político y el presente religioso: excepción hecha de mi amigo Benno Müller-Hill, al que aprecio desde hace mucho tiempo y cuyo libro sobre la eugenesia nazi, *Tödliche Wissenschaft*, sigue levantando ampollas en las altas esferas académicas

alemanas, ningún científico alemán vio razón alguna para salir en mi defensa.

No discuto el derecho de los individuos a acudir a la religión en busca de orientación moral, pero me opongo al supuesto de demasiadas personas religiosas de que los ateos viven en un vacío moral. Aquellos de nosotros que no sienten la necesidad de un código moral escrito en un volumen antiguo se valen, en mi opinión, de una intuición moral innata que la selección natural moldeó hace mucho tiempo, favoreciendo así la cohesión social de grupo en nuestros antepasados.

La grieta entre la tradición y el laicismo que la Ilustración abrió por primera vez, ha impuesto, más o menos en su forma actual, el lugar de la biología en la sociedad desde el periodo victoriano. Hay algunos que seguirán creyendo que los hombres son creaciones de Dios, cuya voluntad debemos cumplir, y otros que seguirán aceptando la evidencia empírica que indica que los hombres son el resultado de muchos millones de generaciones de cambio evolutivo. John Scopes, el famoso profesor de instituto de Tennessee condenado en 1925 por enseñar la evolución, continúa siendo procesado simbólicamente en el siglo XXI; los fundamentalistas religiosos, que tienen voz y voto en el diseño de los planes de estudios de la escuela pública, siguen exigiendo que se enseñe historia sagrada como alternativa formal al darwinismo. Mediante su abierta contradicción con los relatos religiosos de la creación, la evolución representa la incursión más directa de la ciencia en el dominio religioso y provoca, por consiguiente, la marcada actitud defensiva que caracteriza al creacionismo. Pudiera ser que a medida que aumente el conocimiento genético en los siglos venideros y cada vez más individuos comprendan que son el resultado de las tiradas al azar de los dados genéticos —combinaciones aleatorias de los genes de sus progenitores y unas cuantas mutaciones igualmente fortuitas— llegue a consagrarse una nueva gnosis en realidad mucho más antigua que las religiones actuales. Nuestro ADN, el libro de instrucciones de la creación humana, puede muy bien llegar a competir con las escrituras religiosas como el guardián de la verdad.

Tal vez yo no sea religioso, pero sigo considerando que muchas cosas de las Escrituras son profundamente ciertas. En su Primera carta a los corintios, por ejemplo, Pablo escribe:

Aunque hable las lenguas de los hombres y de los ángeles, si no tengo amor, no soy más que una campana que toca o unos platillos que resuenan. Aunque tenga el don de la profecía y conozca todos los misterios y toda la ciencia, y aunque tenga tanta fe que traslade las montañas, si no tengo amor, no soy nada.

A mi juicio, Pablo ha proclamado fielmente la esencia de nuestra humanidad. El amor, ese impulso que favorece nuestro cariño mutuo, es lo que ha permitido nuestro éxito y nuestra supervivencia en el planeta. Creo que este impulso salvaguardará nuestro futuro a medida que nos aventuremos en un territorio genético sin explorar. Tan fundamental es para la naturaleza humana que estoy seguro de que la capacidad de amar está inscrita en nuestro ADN —un Pablo seglar diría que el amor es el mayor don de nuestros genes a la humanidad—. Y si algún día nuestra ciencia pudiera perfeccionar esos genes en particular, con el fin de derrotar el odio y la violencia despreciables, ¿en qué sentido disminuiría nuestra humanidad?

Además de ofrecer en la propia película una visión engañosamente lúgubre de nuestro futuro, los creadores de *Gattaca* confeccionaron un eslogan publicitario que apuntaba a los prejuicios más profundos contra el conocimiento genético: «No hay un gen para el alma humana». El punto débil peligroso de nuestra sociedad sigue siendo que hay demasiados que desearían que esto fuera así. Si la verdad revelada por el ADN pudiera aceptarse sin temor, no deberíamos desesperarnos por los que vienen detrás.

ALBUM BENARY
Tab. XXIII.
gr. nat.



N. sat. p. in hort. Benary

Pisum sat. G. Benary

ERNST BENARY, ERFURT

FIGURA 1. La clave del éxito de Mendel: la variación genética en las plantas del guisante.



SARTLEE, THE HOTTENTOT VENUS.
Now Exhibiting in London.
Drawn from Life

FIGURA 2. Exagerada visión decimonónica de una mujer nama.



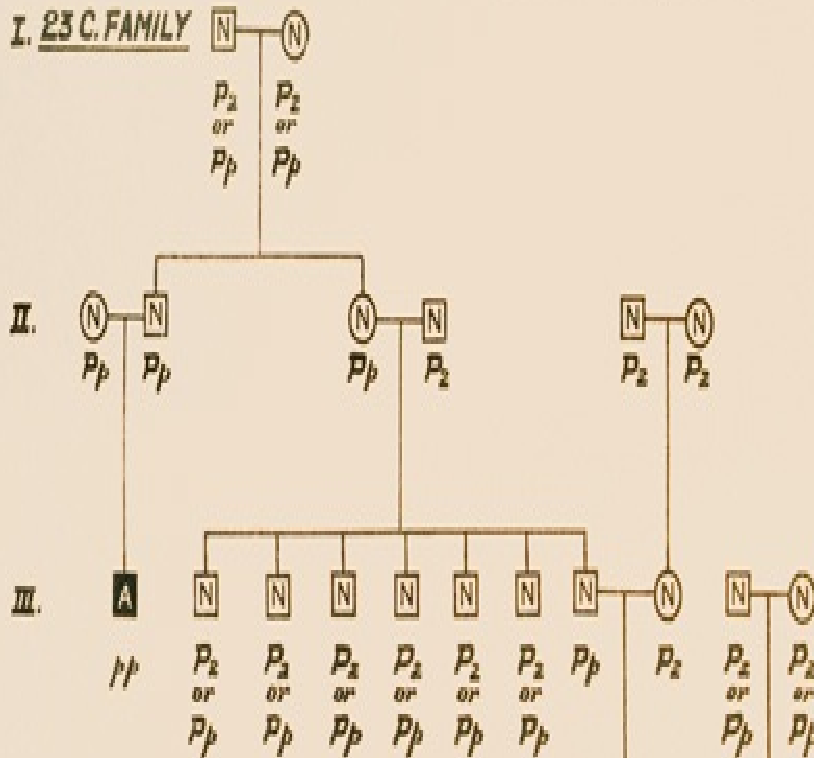
FIGURA 3. La plantilla del Registro Eugenésico y miembros del Laboratorio de Cold Spring Harbor. Davenport, sentado en el centro, contrataba al personal de acuerdo con su creencia de que las mujeres eran genéticamente más aptas para la tarea de reunir datos genealógicos.

ACTUAL PEDIGREES OF ALBINISM

(THE 23 C. AND THE LUC 1. FAMILIES - DAVENPORT.)

ILLUSTRATING THE MANNER OF THE TRANSMISSION OF RECESSIVE TRAITS.

I. 23 C. FAMILY

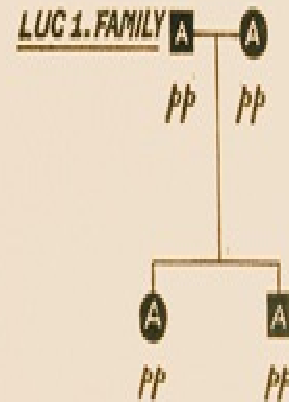


WITH TRAITS THAT ARE RECESSIVE NOTE THAT:-

- I. The trait may skip one or more generations.
- II. On the average a relatively small number of the members of the families are affected.
- III. Only nulliplex persons are affected.
- IV. Simplex persons - those apparently normal but carrying the germ-plasm taint - can be determined only by making, hence with traits of this sort there is much more danger of insidiously contaminating the germ-plasm of the race than is the case with dominant traits.
- V. The trait must come from both sides of the house.

NOTE:- Many defects are recessive e.g. the various forms of insanity, feeble-mindedness, epilepsy etc. - factors of many of the talents also are thought to be similarly inherited.

LUC 1. FAMILY



LEGEND

- A Albino
- N Normally pigmented skin.
- P_2 - Germ-plasm Duplex for normal pigmentation. None of germ-cells lack pigment producing qualities.
- P_p - Germ-plasm Simplex for normal pigmentation. One half of the germ-cells possess and one half lack pigment producing qualities.
- pp - Germ-plasm Nulliplex for normal pigmentation. None of the germ-cells possess the pigment producing quality.

FIGURA 4. Genética exacta: carta genealógica de Davenport que muestra cómo se hereda el albinismo.

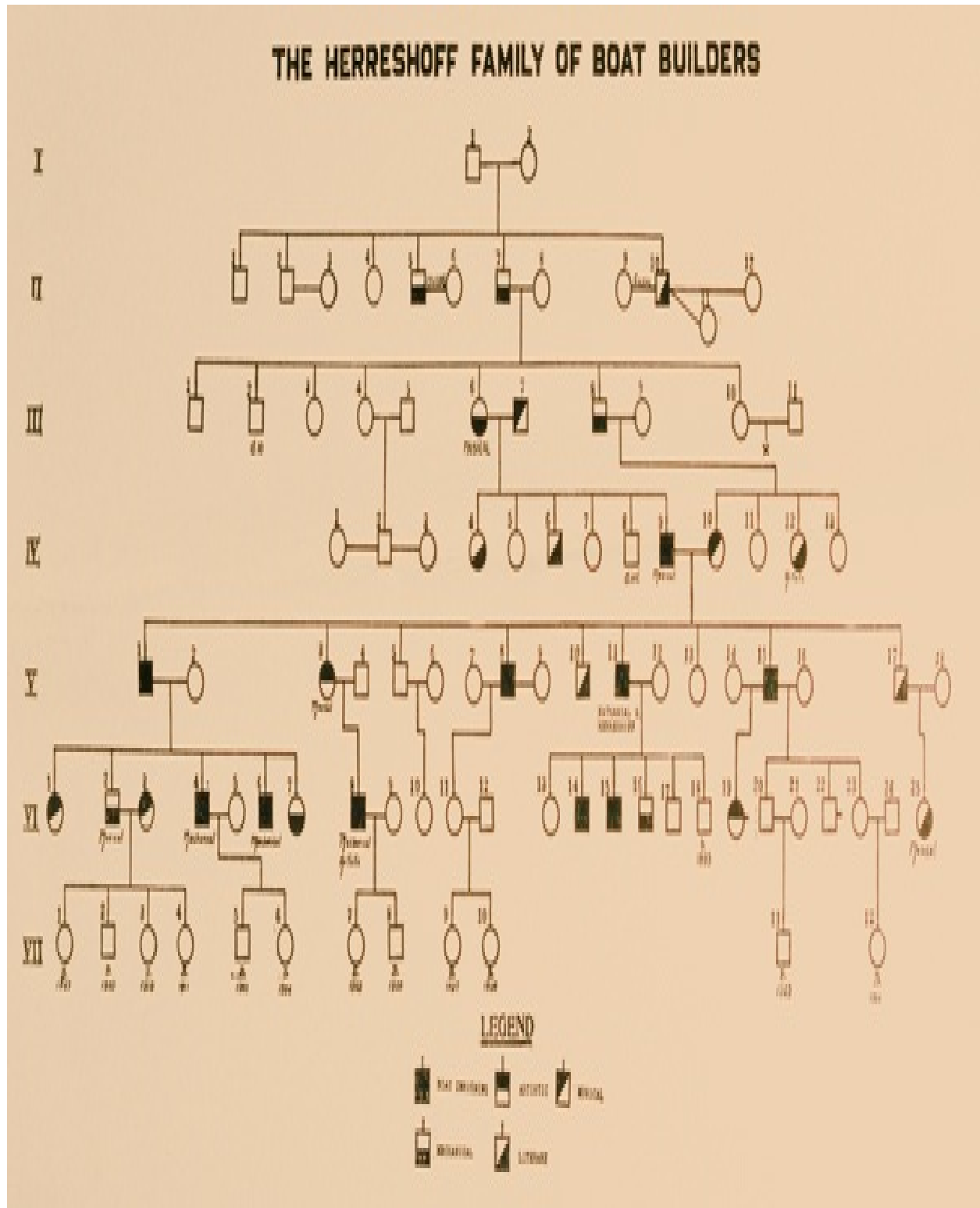


FIGURA 5. Genética errónea: genealogía de Davenport que muestra cómo se heredan las destrezas para la construcción de barcos. No consideró el efecto del entorno: es probable que el hijo de un constructor de barcos siga el negocio de su padre porque se ha criado en ese ambiente.

*Relative Social Inadequacy of the Several Native Groups
and Immigrant Races in the United States.*

ALL TYPES OF SOCIAL INADEQUACY

Including feeble-mindedness, insanity, crime, epilepsy, tuberculosis, blindness, deafness, deformity and dependency. Based upon an analysis of the population of 445 state and federal custodial institutions.

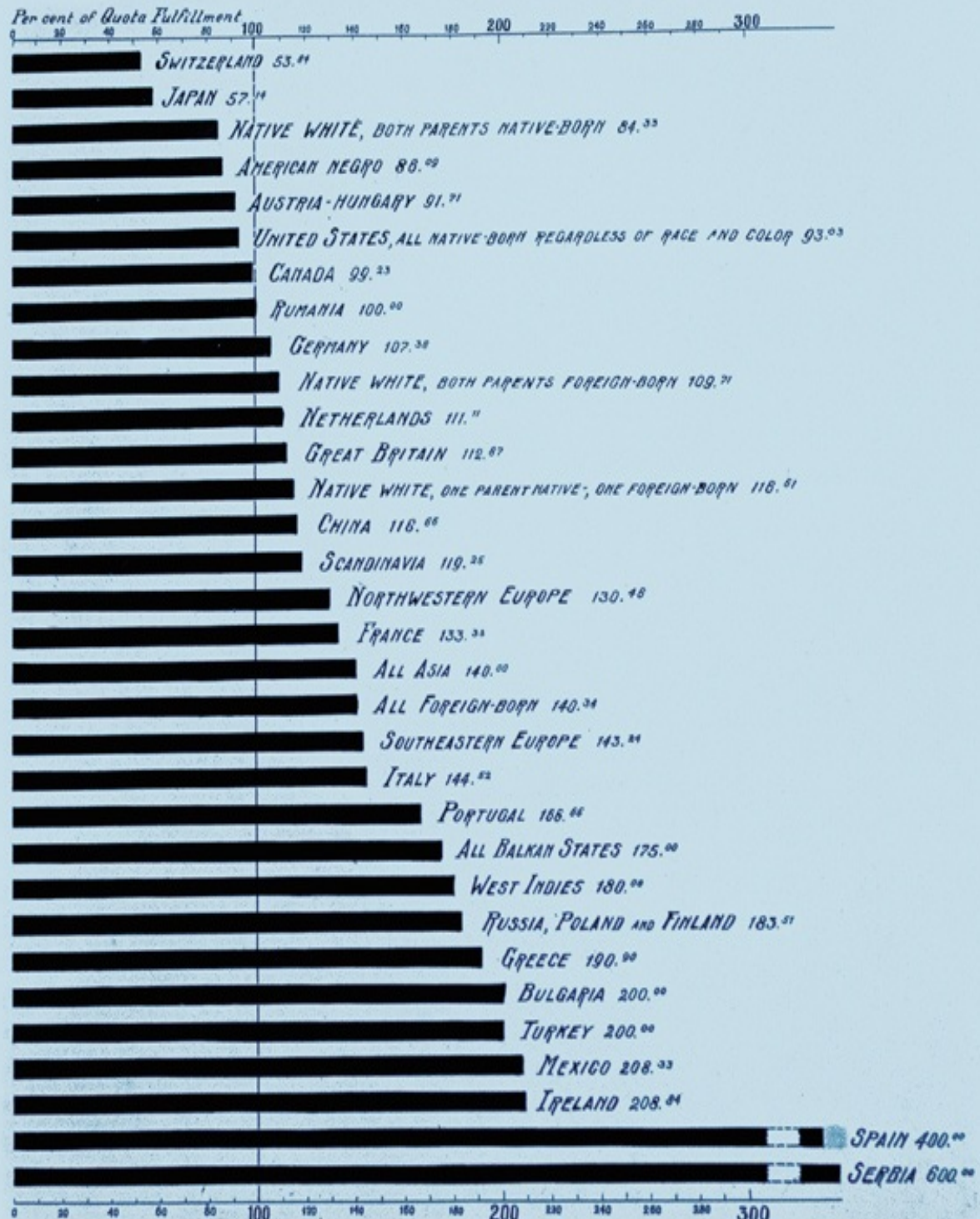


FIGURA 6. Racismo científico: la insuficiencia social en Estados Unidos analizada por grupos de naciones (1922). Harry Laughlin utiliza aquí «la insuficiencia social» como un término paraguas para un sinnúmero de fallos que van desde la debilidad mental hasta la tuberculosis. Laughlin calculó una «cuota» para cada grupo a juzgar por la proporción de ese grupo en la población estadounidense en conjunto. El porcentaje que se muestra es el número de individuos institucionalizados de un grupo en particular dividido por la cuota de grupo: los grupos con una puntuación por encima de 100 están excesivamente representados en las instituciones.

19 Portofino Place
Cambridge.
19 April '57

My Dear Michael,

Jim Watson and I have probably made a most important discovery. We have built a model for the structure of deoxy-ribose-nucleic-acid (read is archibly) called D.N.A. for short. You may remember that the genes of the chromosomes - which carry the hereditary factors - are made up of protein and D.N.A.

Our structure is very beautiful. D.N.A. can be thought of roughly as a very long chain with flat bits sticking out. The flat bits are called the "bases". The bonds in rather



The model looks much nicer than this.

Now the exciting thing is that while there are 4 different bases, we find we can only put ~~them~~ certain pairs of them together. The bases have names. They are Adenine, Guanine, Thymine & Cytosine. I will call them A, G, T and C. Now we find that the ~~two~~ pairs

In other words if we think we have found the basic copying mechanism by which life comes from life.

The beauty of our model is that the shape of it is such that only these pairs can go together, though they could pair up in other ways if they were floating about freely. You can understand that we are very excited. We have to have a letter off to Nature in a day or so.

~~Read~~ Read this carefully so that you understand it. When you come home we will show you the model.

lots of love,
Daddy

FIGURA 7. Cinco semanas antes de que Francis Crick y yo publicáramos el modelo de la doble hélice en *Nature*, Crick se anticipó a nuestro descubrimiento en una carta (extractos de la cual se muestran aquí) a su hijo de doce años, Michael. El texto manuscrito se vendió en subasta en 2013 por cinco millones trescientos mil dólares.

Wellcome Trust Library, Londres, Reino Unido.

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey¹. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolise the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining β -D-deoxy-ribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furburg's model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furburg's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There

is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases

are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally^{2,3} that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data^{4,5} on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at King's College, London. One of us (J. D. W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

J. D. WATSON

F. H. C. CRICK

Medical Research Council Unit for the Study of the Molecular Structure of Biological Systems, Cavendish Laboratory, Cambridge, April 2.

¹ Pauling, L., and Corey, R. B., *Nature*, **171**, 346 (1953); *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.*, **35**, 84 (1953).

² Furburg, S., *Acta Chem. Scand.*, **6**, 654 (1952).

³ Chargaff, E., for references see Zamenhof, S., Strawerman, G., and Chargaff, E., *Biochim. et Biophys. Acta*, **9**, 402 (1952).

⁴ Wyatt, G. R., *J. Gen. Physiol.*, **28**, 201 (1952).

⁵ Astbury, W. T., *Symp. Soc. Exp. Biol.*, **1**, Nucleic Acids, 66 (Camb. Univ. Press, 1947).

⁶ Wilkins, M. H. F., and Randall, J. T., *Biochim. et Biophys. Acta*, **10**, 192 (1953).

FIGURA 8. Corto y atractivo: nuestro artículo de *Nature* que anuncia el descubrimiento. En el mismo número aparecen también artículos más largos de Rosalind Franklin y Maurice Wilkins. (Véase la [“Traducción”](#).)

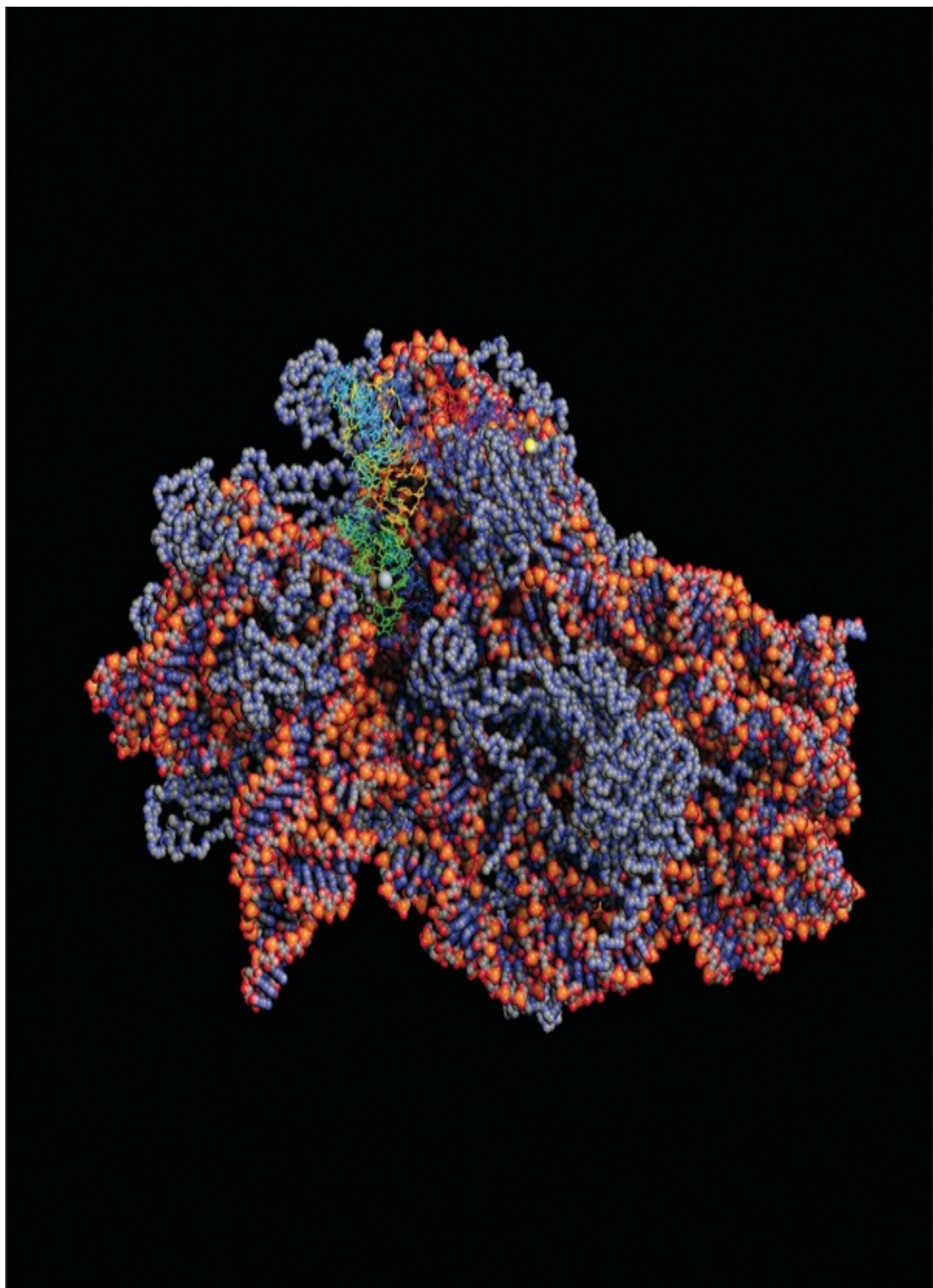


FIGURA 9. La fábrica de proteínas de la célula, el ribosoma, en toda su gloria tridimensional revelada gracias a los rayos X. Aquí es donde se utiliza la información codificada en el ADN para producir proteínas, los actores de la película molecular de la vida. El ribosoma consiste en dos subunidades, cada una de ellas compuesta por ARN, más unas sesenta proteínas pegadas en el exterior. Esta ilustración muestra la subunidad 30S del ribosoma de una bacteria. Cada elemento del ARN ribosomal está teñido de un color (el fósforo en naranja, el carbón en gris, el oxígeno en rojo y el nitrógeno en azul). El ARN de transferencia (ARNt) que transporta los aminoácidos al ribosoma está dibujado con tubos y sombreado con tonos irisados (del rojo inicial va cambiando a naranja, amarillo, verde, azul, índigo y violeta a medida que avanza hacia el final de la molécula). El ARN mensajero (ARNm) es de color azul oscuro y está dibujado con tubos.

Cortesía de Digital World Biology.

and mail to G. Gamow, M. L. B., Woods Hole, Mass. For a negative vote: do not do anything.

If the amount of collected dollars is sufficient to buy an RNA tie and a special base pin for the proposed candidates (for, of course, honorary members do not pay) they will be considered elects.

The latest date for receiving the votes is September 1st, 1955.

Sincerely yours, *Ala,*

Rnatic Club

"Do or die, or don't try"

July 4, 1955

Dear *Pro,*

This is the first official club circular.

First, the assignments of tie pins (which, as you know, were randomized):

- | | | |
|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| 1) ALA - G. Gamow | 8) GLY - R. Feynman | 15) PRO - J. Watson |
| 2) ARG - A. Rich | 9) HIS - M. Calvin | 16) SER - H. Gordon |
| 3) ASP - P. Doty | 10) ISO - H. Simons | 17) THR - L. Orgel |
| 4) ASN - R. Ledley | 11) LEU - E. Teller | 18) TRY - M. Delbruck |
| 5) CYS - M. Yoss | 12) LYS - E. Chargaff | 19) TYR - F. Crick |
| 6) GLU - R. Williams | 13) MET - H. Metropolis | 20) VAL - S. Brenner |
| 7) GLN - A. Dounce | 14) PHE - G. Stent | |

From this list, 13 members have obtained their tie pins while the remaining 7 are still stubbornly holding out.

For RNA ties, please write to Jim Watson at *Cambridge* ~~Harvard~~ University.

The first matter of business is the election of honorary base

The Synthesizer

... next week, and until
... will be:

San Diego, Calif.

probably dropping

often, will you

the adven of

sher. I may have

more dies.

Yours Geo.



FIGURA 10. El RNA Tie Club (Club de la Corbata del ARN): el garabato característico de Geo Gamow en una carta; el propio Gamow; una reunión del club en 1955 con las corbatas a la vista (Francis Crick, Alex Rich, Leslie Orgel y yo).



Mark
Ptashne



Tom Maniatis

BUILD
WISDOM
NOT
CONTAINMENT



Matt Meselson

Mayor Vellucci

He then
showed that
O Man what is
good And what
doth the Lord
require of thee
but to do justly
and to Love +
Mercy and to
walk humbly
Thy God

FIGURA 11. Audiencia celebrada en Cambridge, Massachusetts, que tuvo como resultado la prohibición en toda la ciudad de hacer estudios de investigación de ADN recombinante.

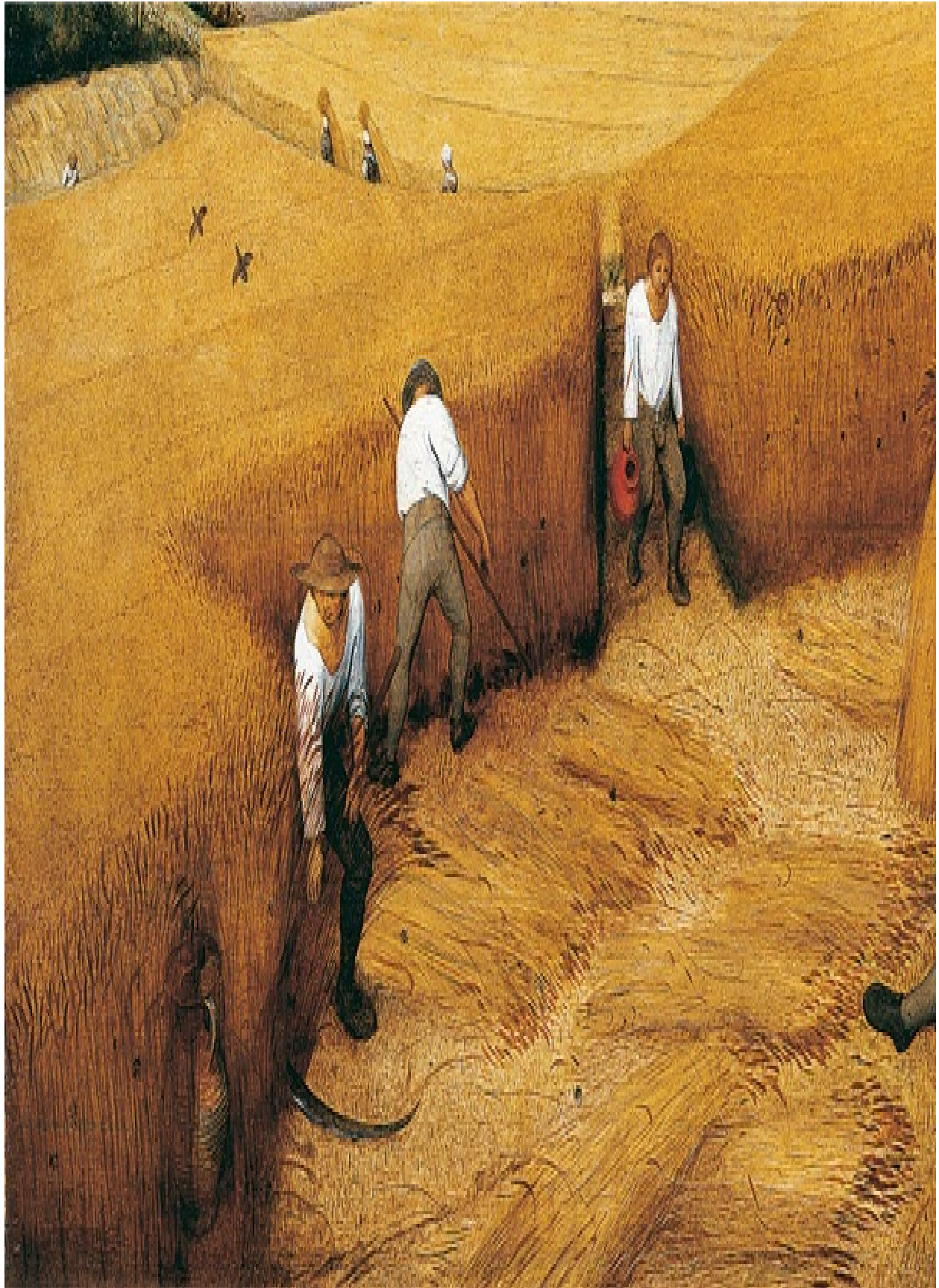




FIGURA 12. Un detalle del cuadro de Brueghel *Los cosechadores* muestra el trigo tal como era en el siglo ^{xvi}:
medía más de metro y medio. Desde entonces, la selección artificial ha dividido por dos su altura,
facilitando su cosecha; como la planta pone menos energía en hacer crecer su tallo, sus granos son más
grandes y nutritivos.

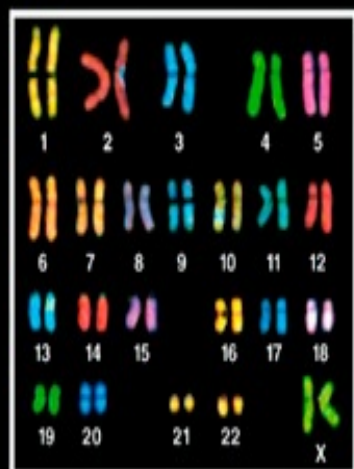


FIGURA 13. La dotación completa de cromosomas humanos destacados por medio de una coloración fluorescente específica. Cada núcleo celular contiene un número total de cuarenta y seis cromosomas —dos series completas procedentes cada una de un progenitor—. El genoma lo constituye una serie: veintitrés cromosomas —veintitrés larguísimas moléculas de ADN—.

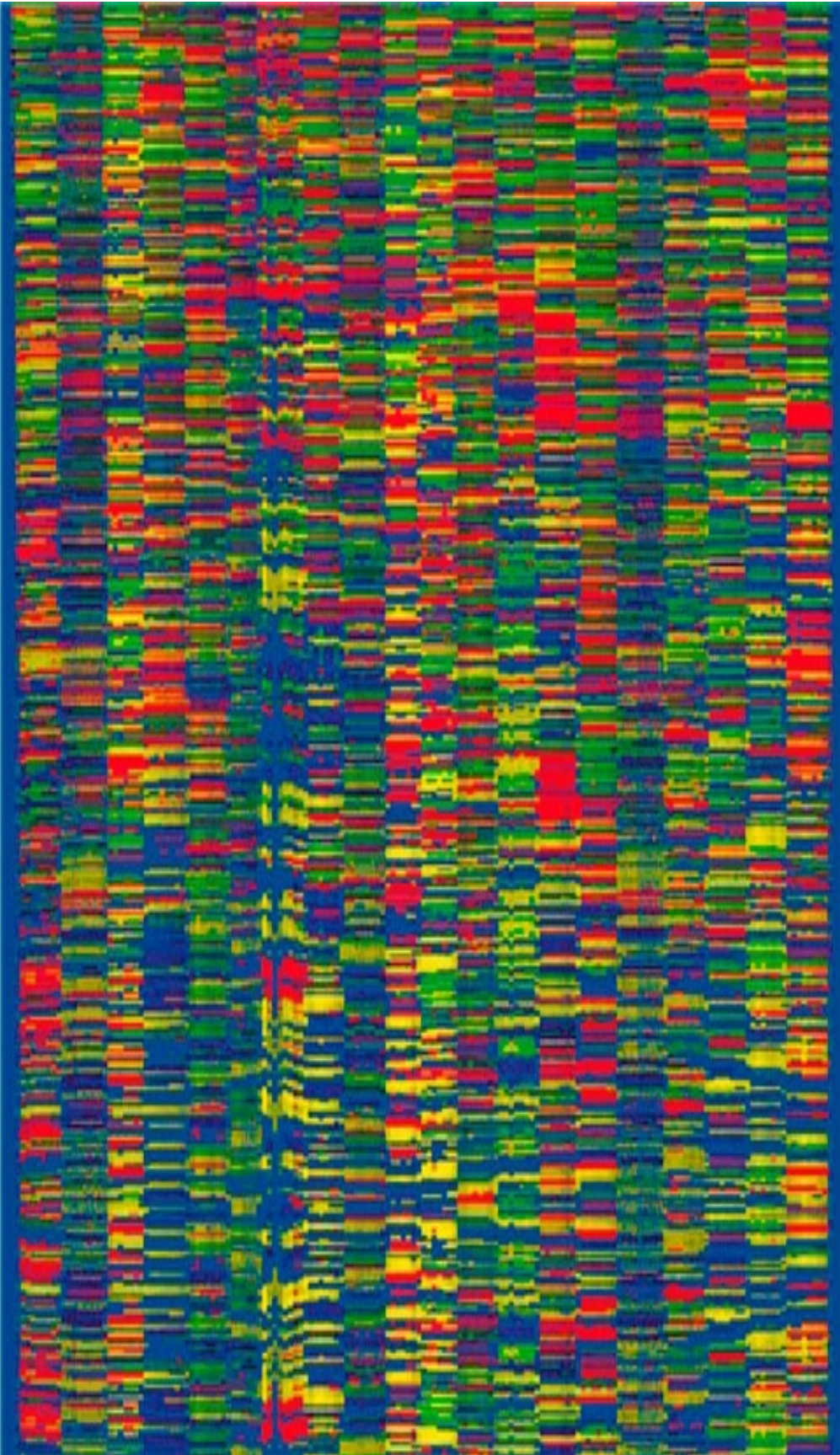
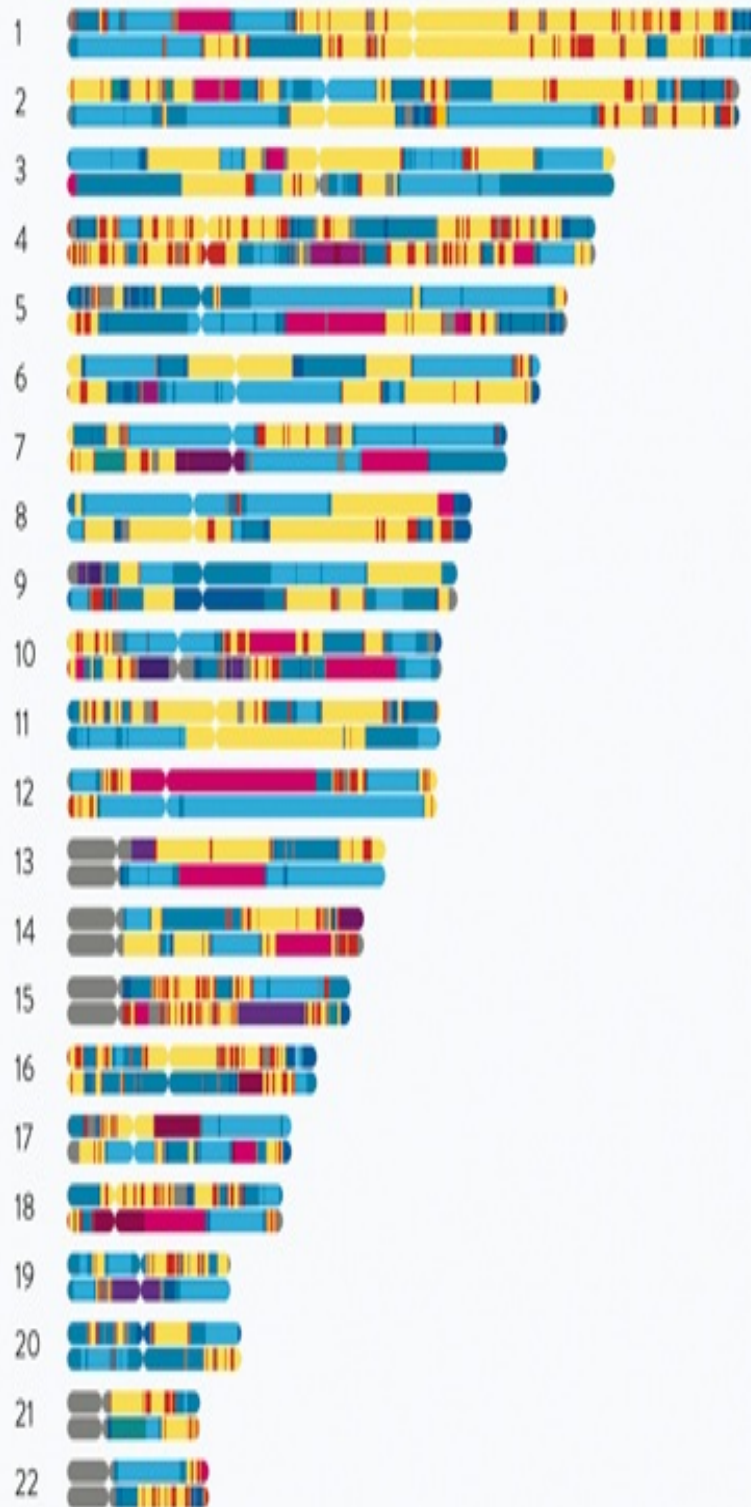


FIGURA 14. Lea la letra pequeña: Datos de una secuencia de ADN obtenidos de una máquina secuenciadora automatizada. Cada color representa una de las cuatro bases.



Figura 15. En 2010, junto con otra veintena de pioneros del genoma, los primeros individuos completamente secuenciados, en un congreso, en Boston. Entre ellos se encontraban los consejeros delegados de la empresa de secuenciación Jay Flatley (detrás de mí), Greg Lucier (primera fila, primero por la izquierda) y George Church (atrás, con barba), junto con voluntarios de su Proyecto Genoma Personal, entre ellos el historiador de Harvard, Henry Louis «Skip» Gates (última fila, primero por la izquierda). A mi derecha, sentada, la pionera más joven, Anne West.

Justin Knight / Open Humans Foundation.



● Europeo **48,3%**

● Sur de Europa 43,3%

Península ibérica 25,3%

● Asquenazi 0,5%

● Noreste europeo < 0,1%

● Asia oriental y nativa americana **38,7%**

● Nativa americana 30,7%

● Asia oriental 0,1%

● Sudeste asiático < 0,1%

● África subsahariana **7,1%**

● África occidental 5,3%

● África central y del sur 0,6%

● África oriental 0,3%

FIGURA 16. La tinción cromosomal nos da una idea de la composición genética de un individuo. Evonne Morantes, trabajadora de 23andMe de origen mexicano y puertorriqueño, tiene ahora una imagen más nítida de su ascendencia.

Cortesía de Evonne Morantes / 23andMe.



FIGURA 17. El presidente George W. Bush firma la Ley de no discriminación por información genética (GINA) de 2008.

© La Casa Blanca; fotografía de Eric Draper.

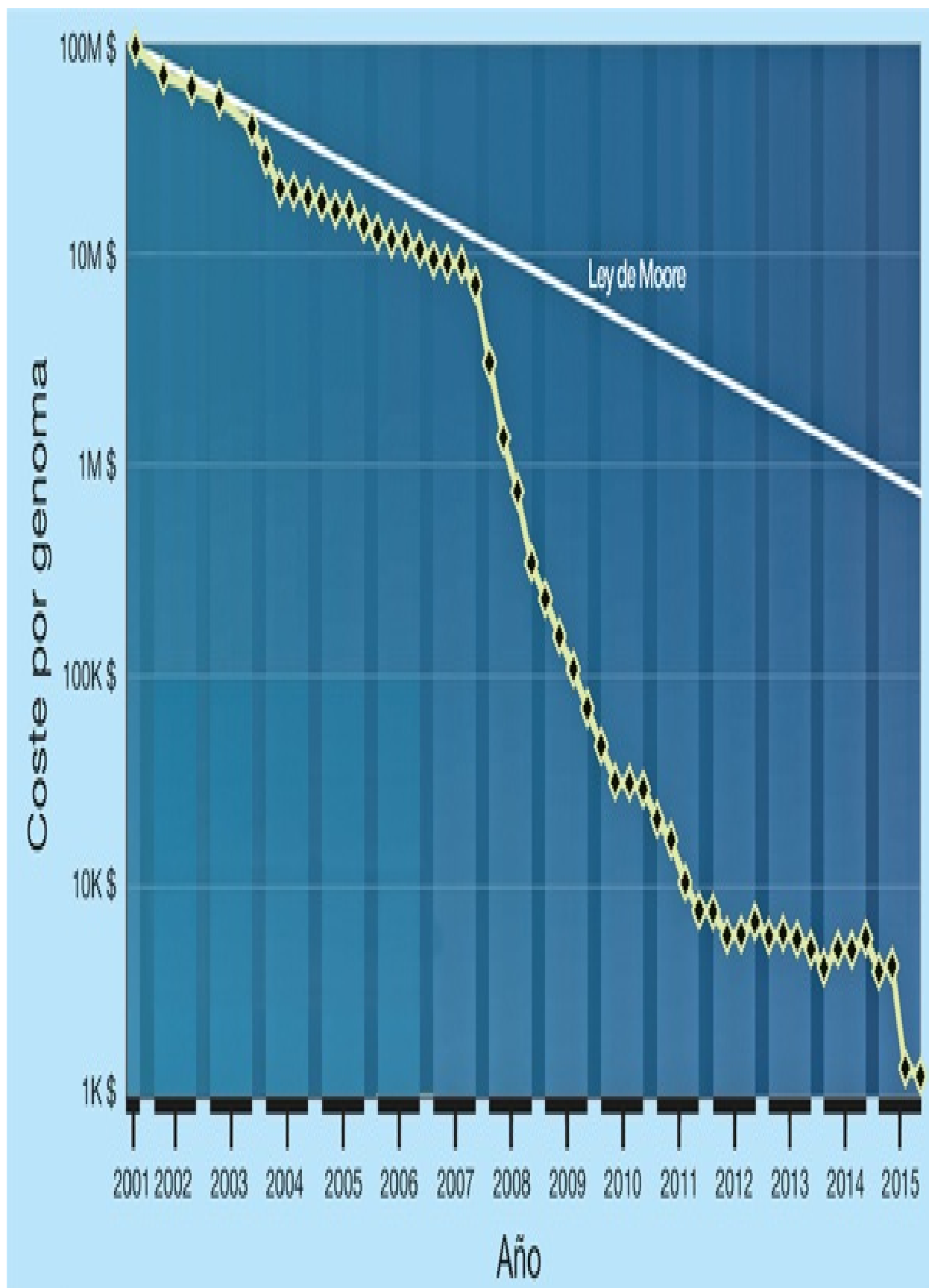


FIGURA 18. El alucinante orden de magnitud de la caída en el coste de la secuenciación de un genoma humano desde 2007 (momento del lanzamiento comercial de la secuenciación de nueva generación) hasta hoy ha alcanzado la cifra de mil dólares, y podría descender aún más en los próximos años. El desarrollo de la tecnología de secuenciación ha superado incluso a la Ley de Moore (línea recta), la famosa doctrina del cofundador de Intel, Gordon Moore, que predijo que el poder de procesamiento informático se duplicaría aproximadamente cada dos años.

National Human Genome Research Institute.

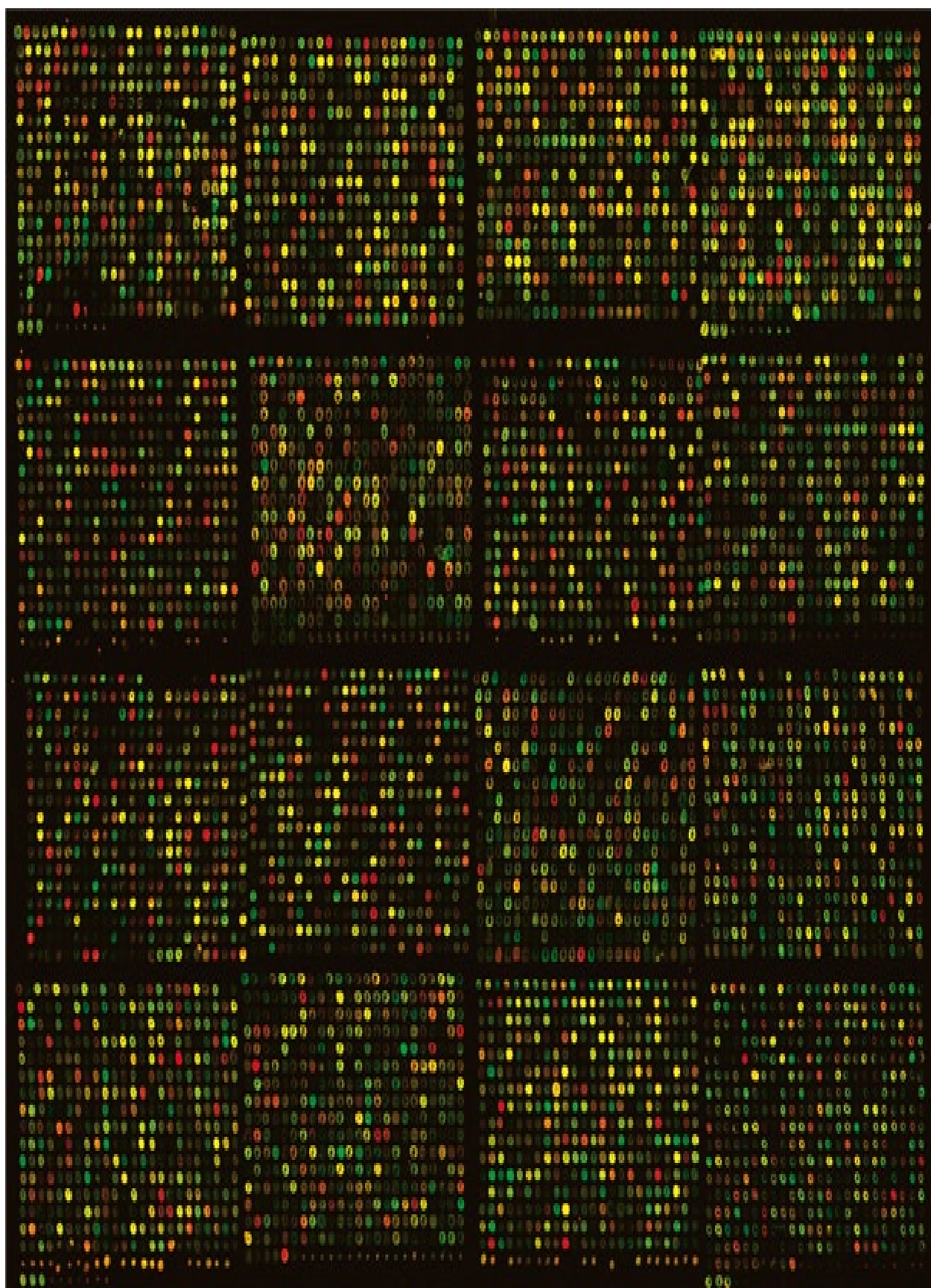


FIGURA 19. Tras el genoma: análisis en microplaca de los patrones de intercambio de genes. Cada punto corresponde a uno de los seis mil genes diferentes del *Plasmodium falciparum*, el causante de la forma más grave de malaria. En nuestra búsqueda de una vacuna necesitamos saber qué genes están activos en las distintas fases del ciclo vital. Aquí, un punto rojo indica un gen activo en una fase pero no en otra, y un punto verde lo contrario. Los genes que son activos en ambas fases suelen presentarse amarillos.



FIGURA 20. Proteómica: estructura 3D de una proteína cancerígena, la BCR-ABL. La fusión de los dos genes por un defecto cromosómico produce esta proteína que estimula la proliferación celular y puede causar una forma de leucemia. En morado se muestra la molécula de un fármaco, Gleevec, que inhibe la función de la BCR-ABL. Esta representación de la estructura de la BCR-ABL no detalla los átomos o los aminoácidos, pero refleja la disposición de la proteína.

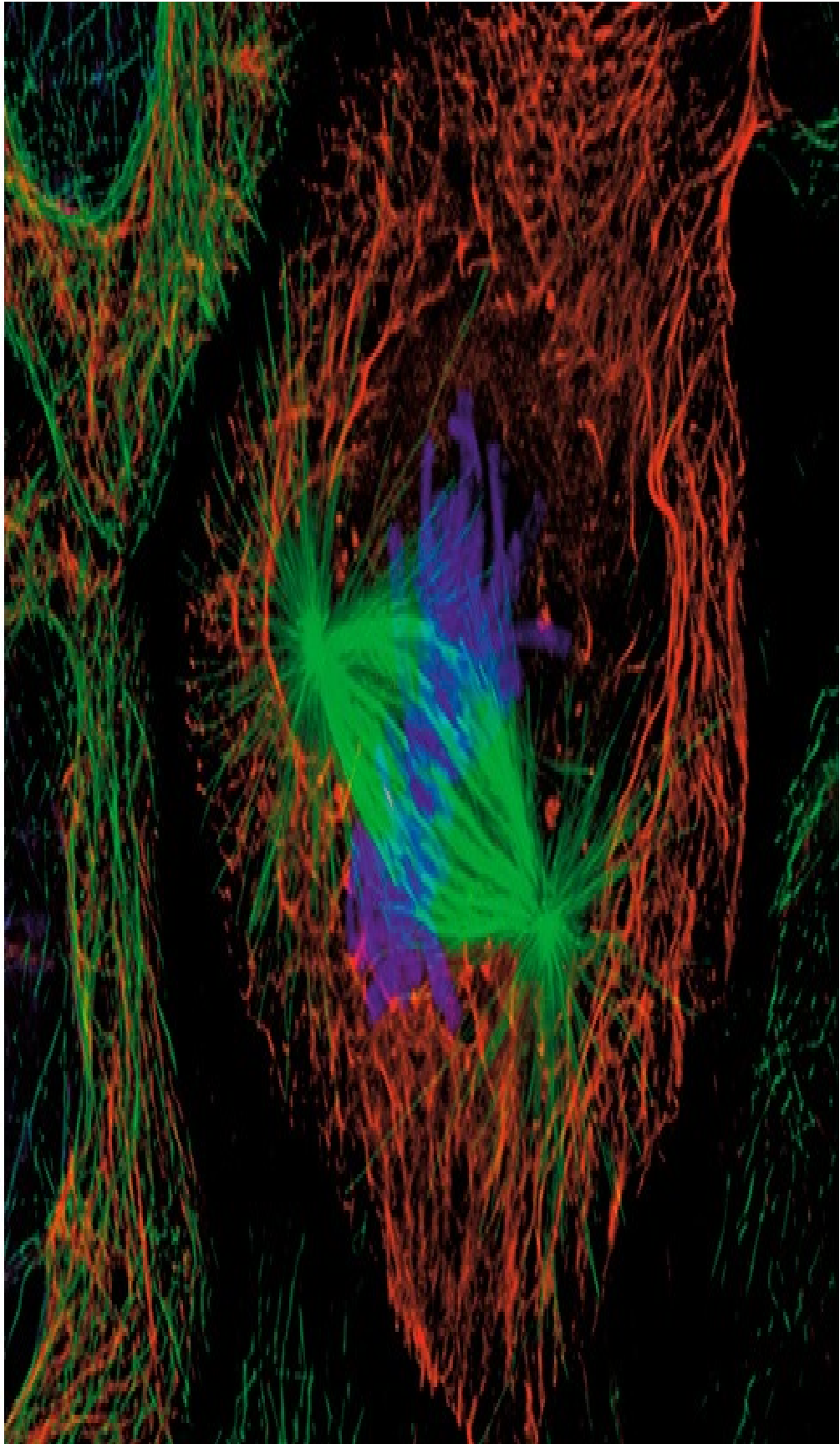


FIGURA 21. La división celular: los cromosomas de una célula (azul) se duplican y luego se alinean a lo largo de un «huso» especial (verde) antes de asignarse a cada célula hija. Las técnicas de obtención de imágenes de alta tecnología ayudan a dar vida al extraordinario vals cromosómico en el que se apoya la capacidad de la vida para perpetuarse a sí misma.

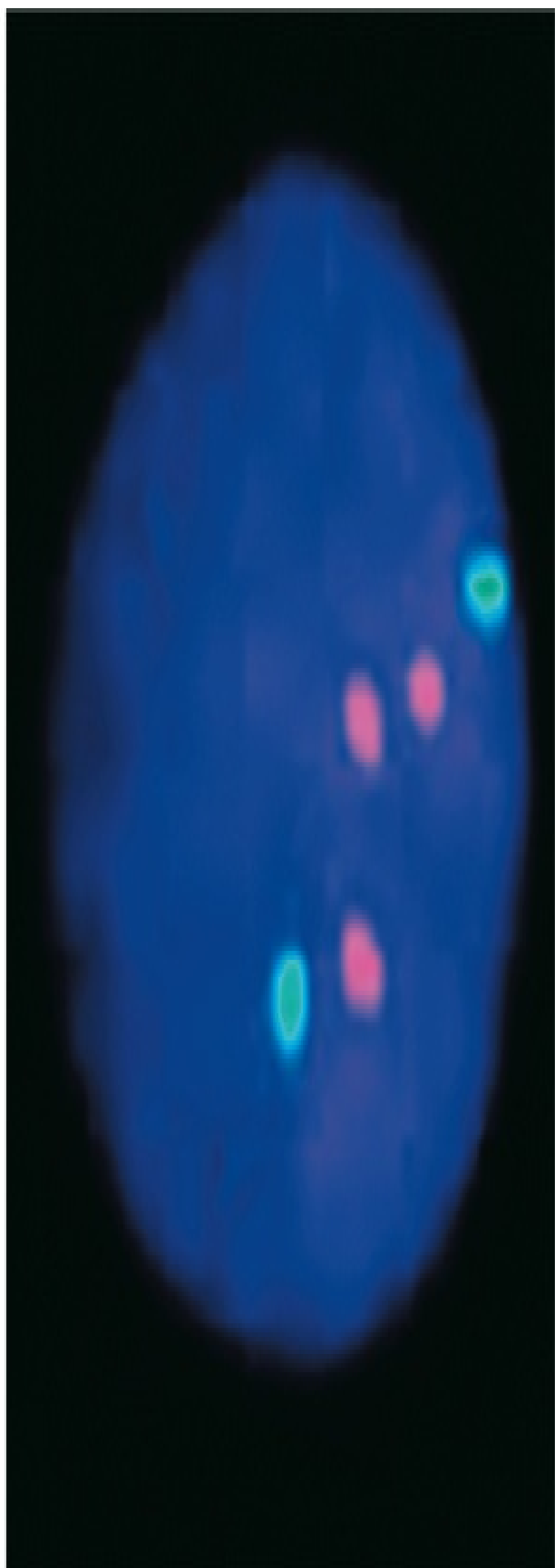
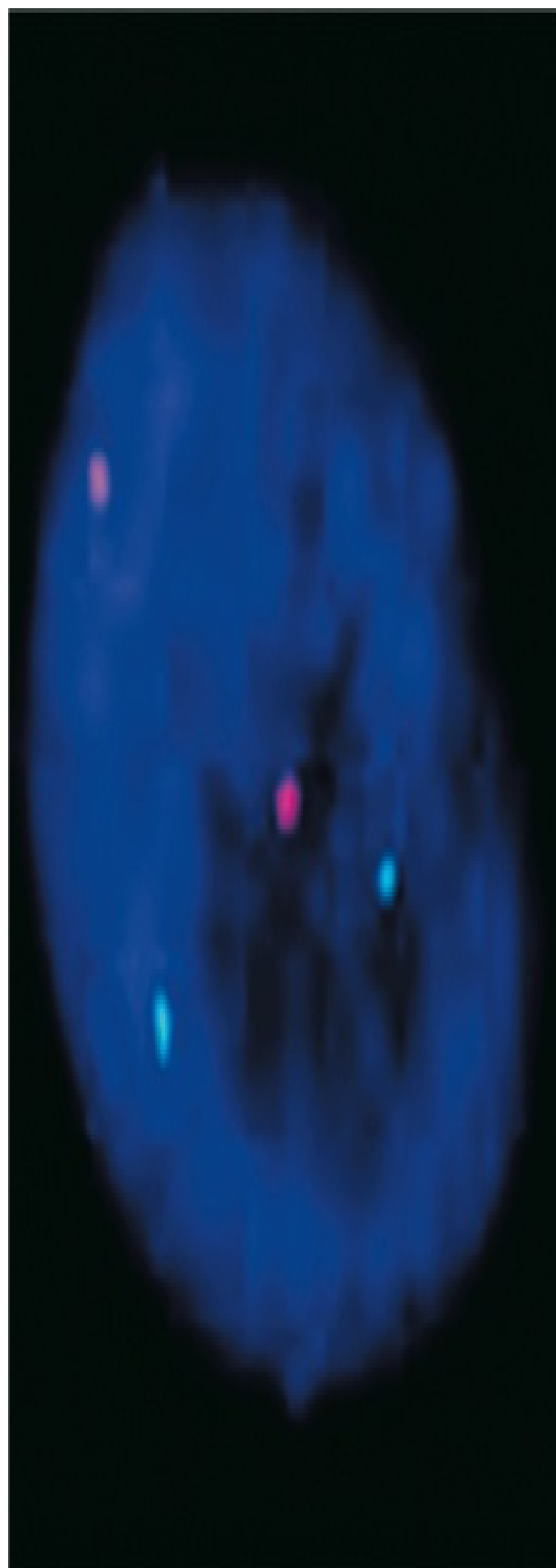


FIGURA 22. Tinción fluorescente para el recuento de cromosomas. El núcleo de la célula (azul oscuro) se explora en busca de los cromosomas 10 (azul claro) y 21 (rosa). La imagen de la izquierda muestra un cariotipo normal con dos copias de cada cromosoma; en la otra, vemos un cariotipo de síndrome de Down, el cual posee una copia extra del cromosoma 21.



FIGURA 23. La familia de Debbie Stevenson. El hijo mayor, Taylor, posee el síndrome del cromosoma X frágil. Un diagnóstico preimplantacional confirmó que Samantha, el bebé, nacería libre de la enfermedad.

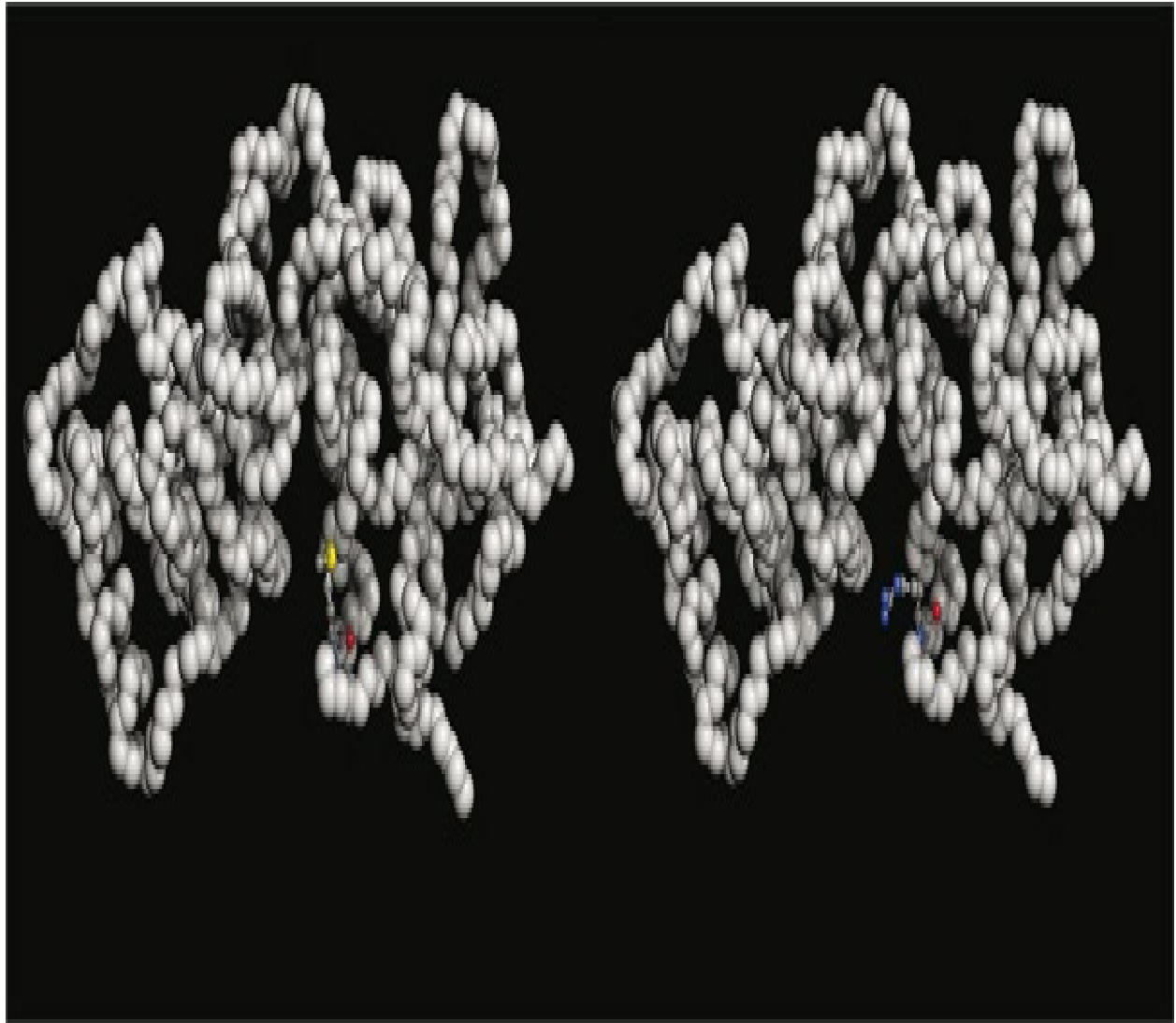


FIGURA 24. Punto límite: ciertas mutaciones de *BRCA1* están relacionadas con el desarrollo de cáncer de mama y de ovario. Aquí pueden verse dos imágenes de la región de la cola de la proteína *BRCA1*. En la imagen de la izquierda se ha señalado en color el aminoácido metionina 1775, que está ubicado cerca de un pliegue donde *BRCA1* se acopla a otra proteína que le permite detectar y reparar el ADN dañado. A la derecha, una mutación lo sustituye por un residuo de arginina que anula esta propiedad de acoplamiento.

Esta mutación M1775R está implicada en el cáncer de mama.

Cortesía de Digital World Biology.

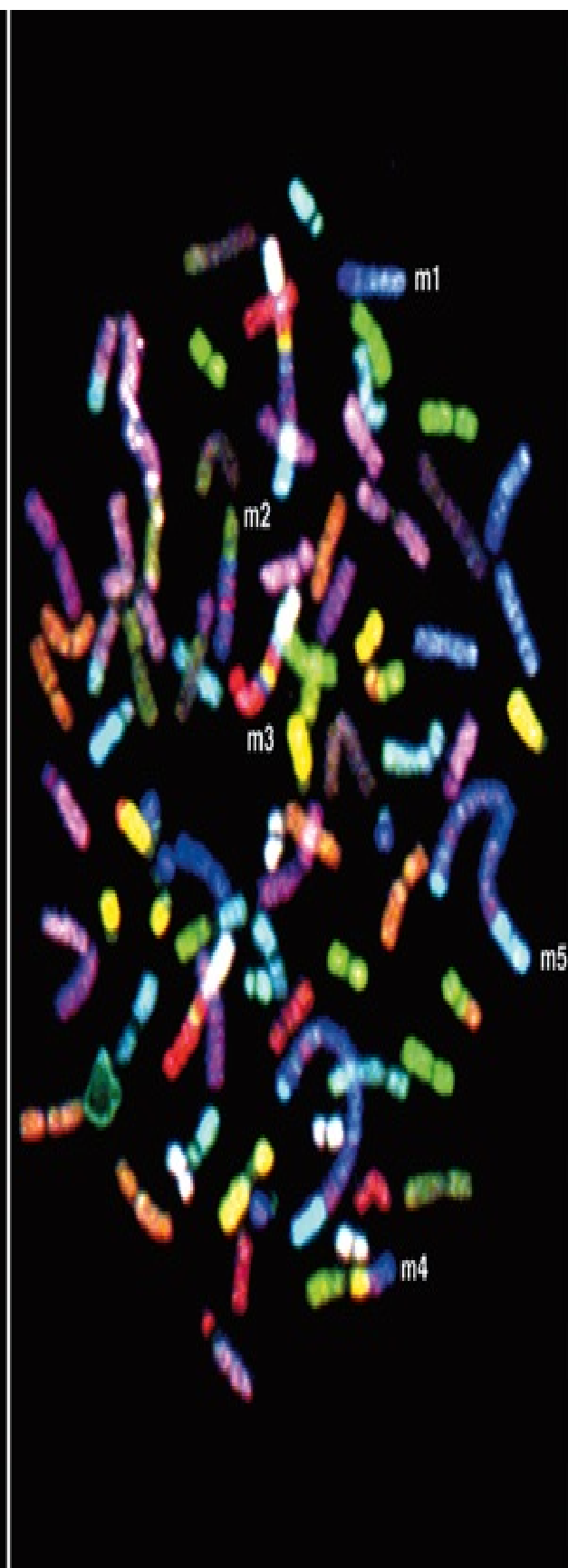
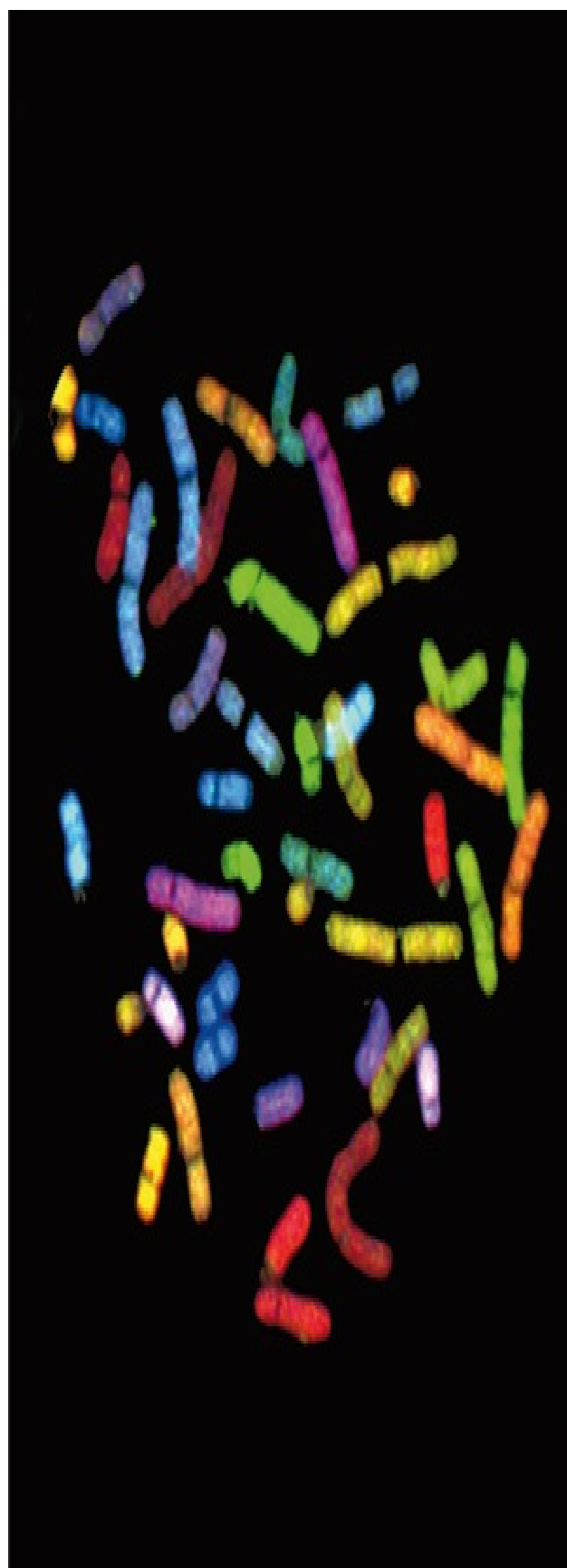


Figura 25. Cromosomas sanos intactos de una célula normal (izquierda) en comparación con los de una línea celular de cáncer de mama SKBR3 (derecha). En esencia, todos los cromosomas del cáncer están sometidos a alteraciones, que modifican bien su estructura normal o bien el número de copias. Los dos largos cromosomas azules curvados contienen múltiples copias adicionales del oncogén *MYC*.

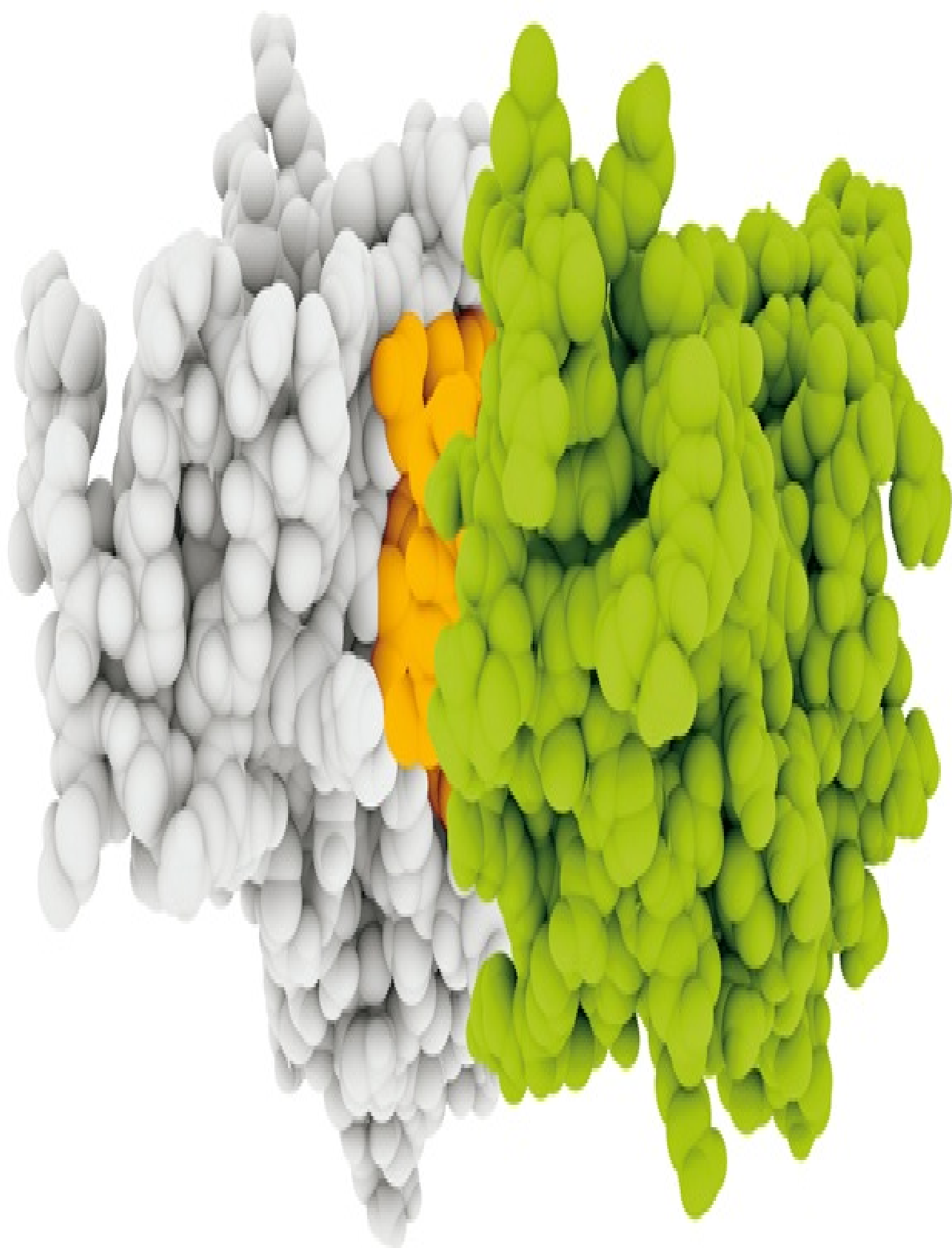


FIGURA 26. En busca de la cooperación: un enfoque en la búsqueda de fármacos orientados que emplea Warp Drive Bio consiste en emparejar un fármaco de molécula pequeña (amarillo) con una proteína presentadora (gris) para que se acople a una diana como RAS (verde).

© Warp Drive Bio.

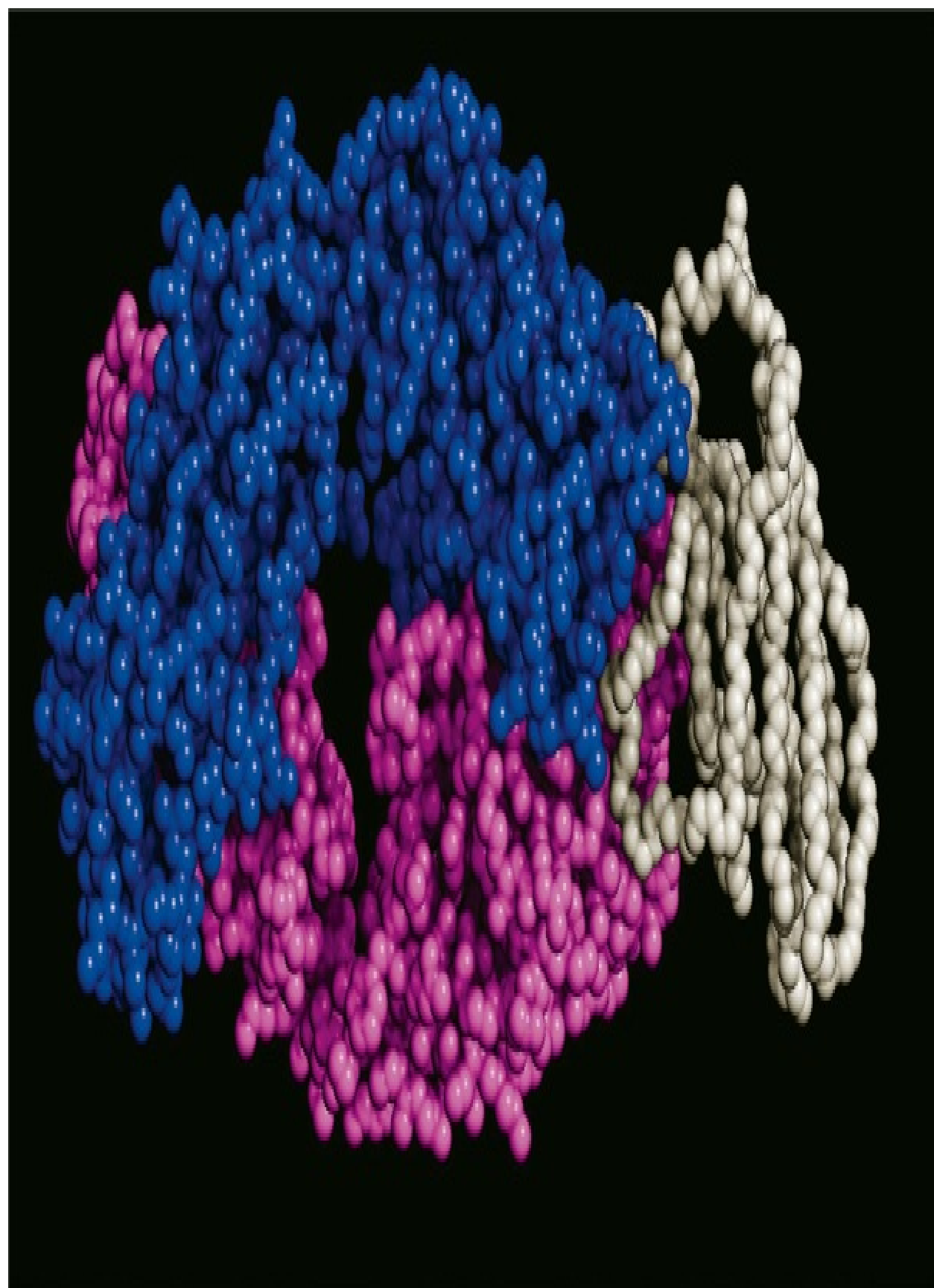


FIGURA 27. Keytruda, un prometedor anticuerpo monoclonal, más conocido como el fármaco que toma el presidente Jimmy Carter para combatir su melanoma. El monoclonal está formado por cadenas pesadas (azul) y ligeras (rosa), que aquí pueden verse acopladas a su objetivo, el ligando PD-1.
Cortesía de Digital World Biology.

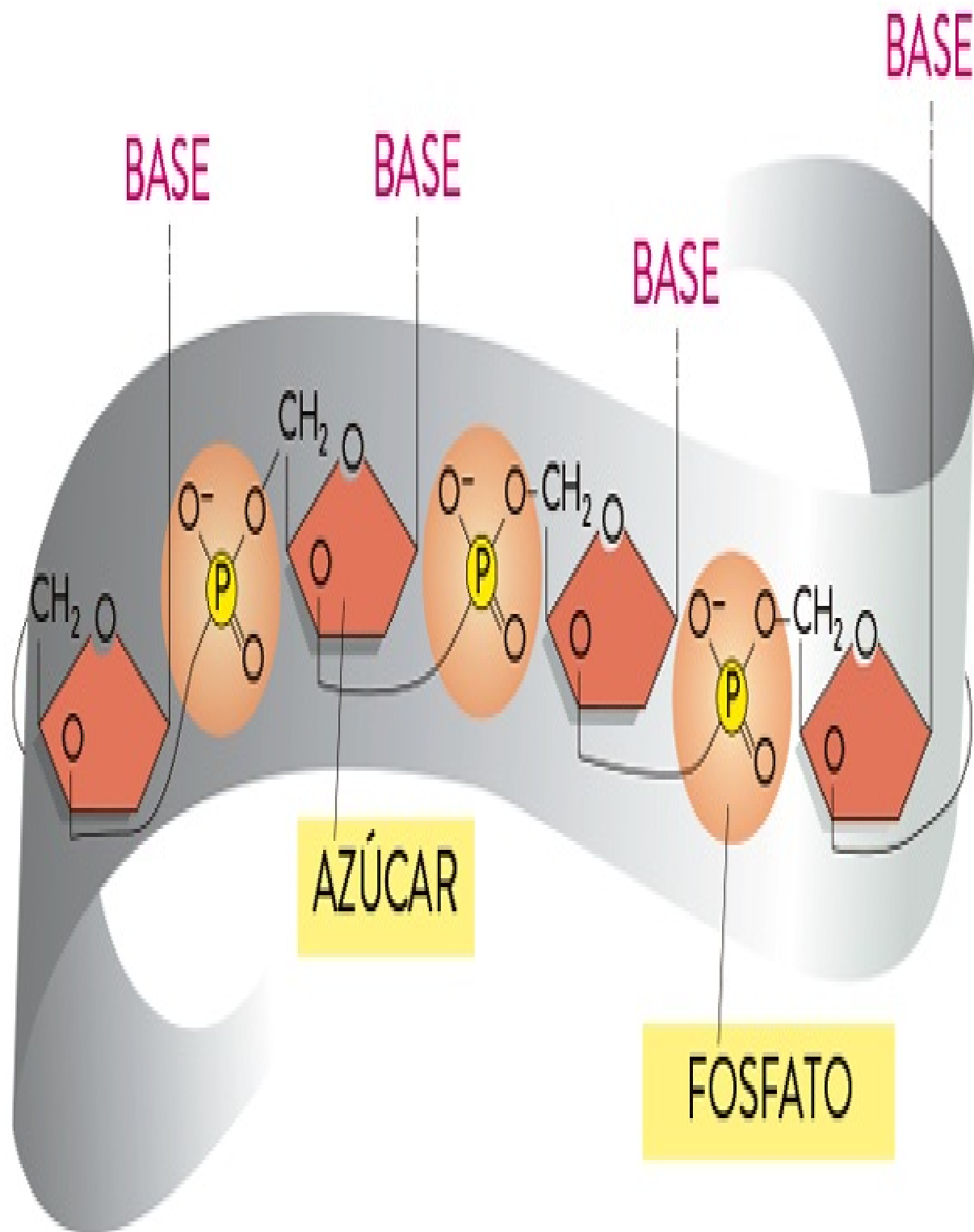


DIAGRAMA 1. El soporte químico del ADN.

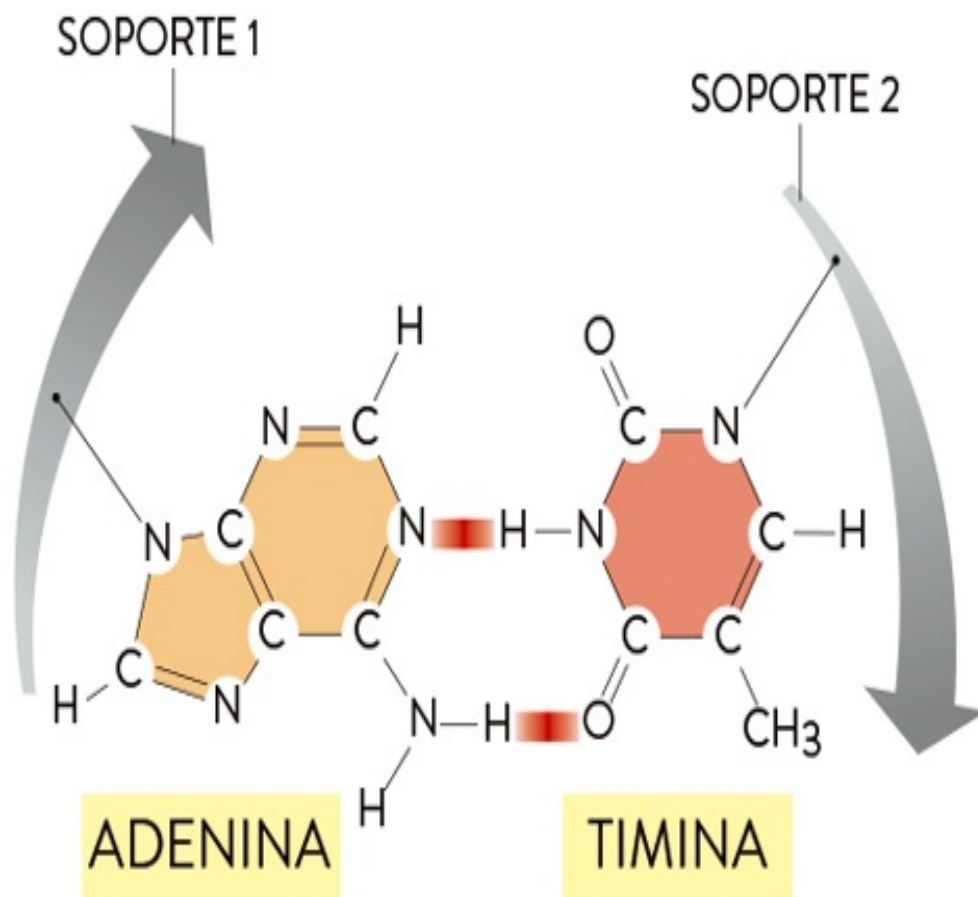


DIAGRAMA 2. La intuición que hizo que todo encajara: el emparejamiento complementario de las bases mediante fuertes enlaces de hidrógeno.

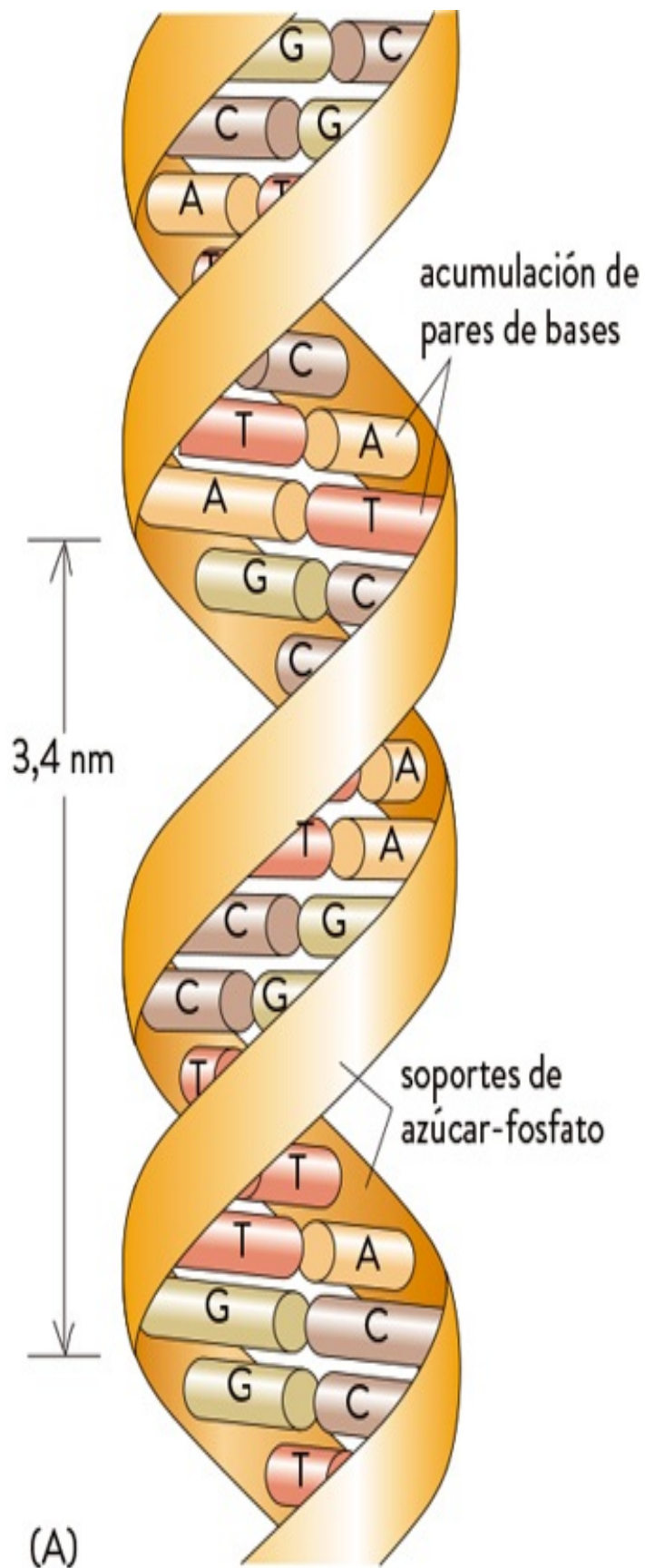


DIAGRAMA 3. Bases y soporte en su lugar correspondiente: la doble hélice (A) es un esquema que muestra el sistema de emparejamiento de bases que une los dos filamentos. (B) es un modelo compacto que muestra, a escala, el detalle atómico de la molécula.

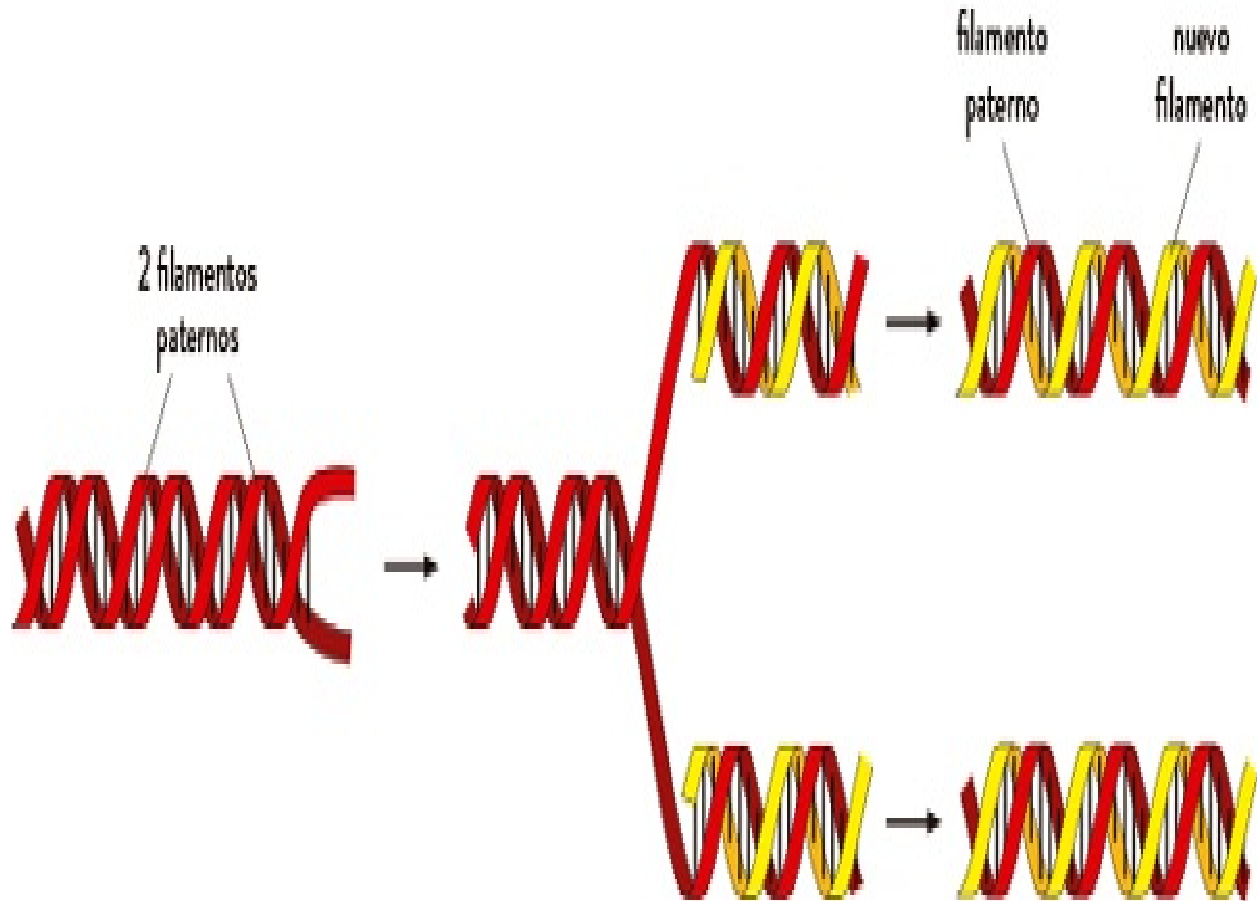


DIAGRAMA 4. Replicación del ADN: la doble hélice se desenrolla y cada filamento se copia.

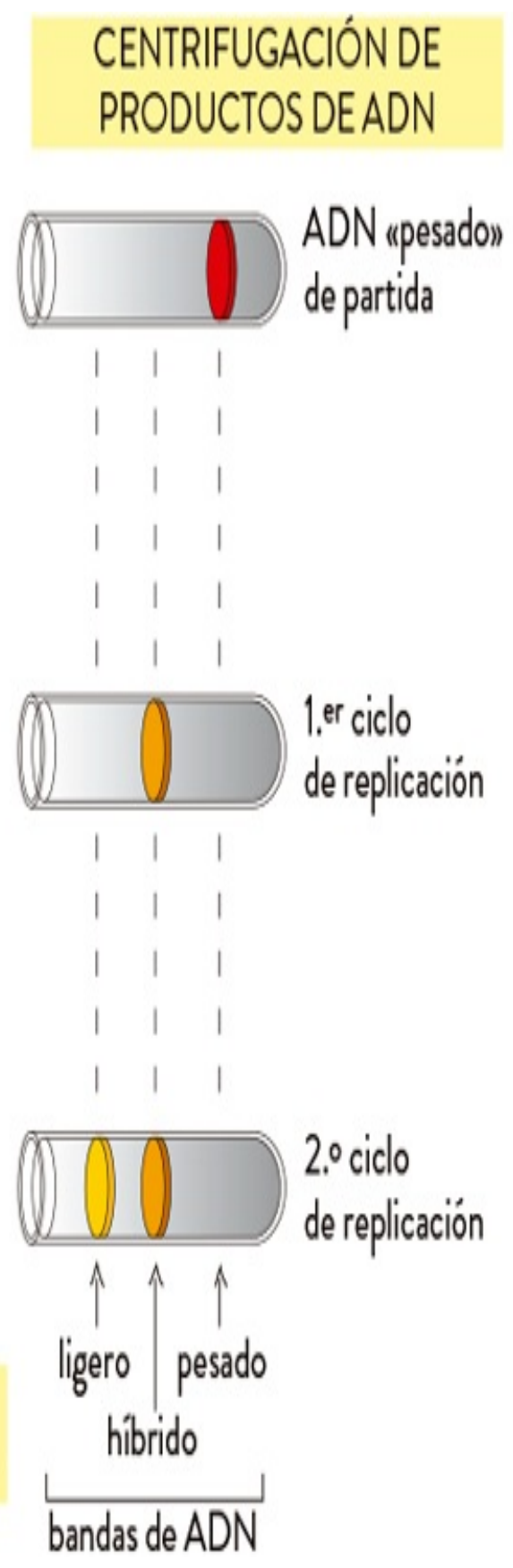
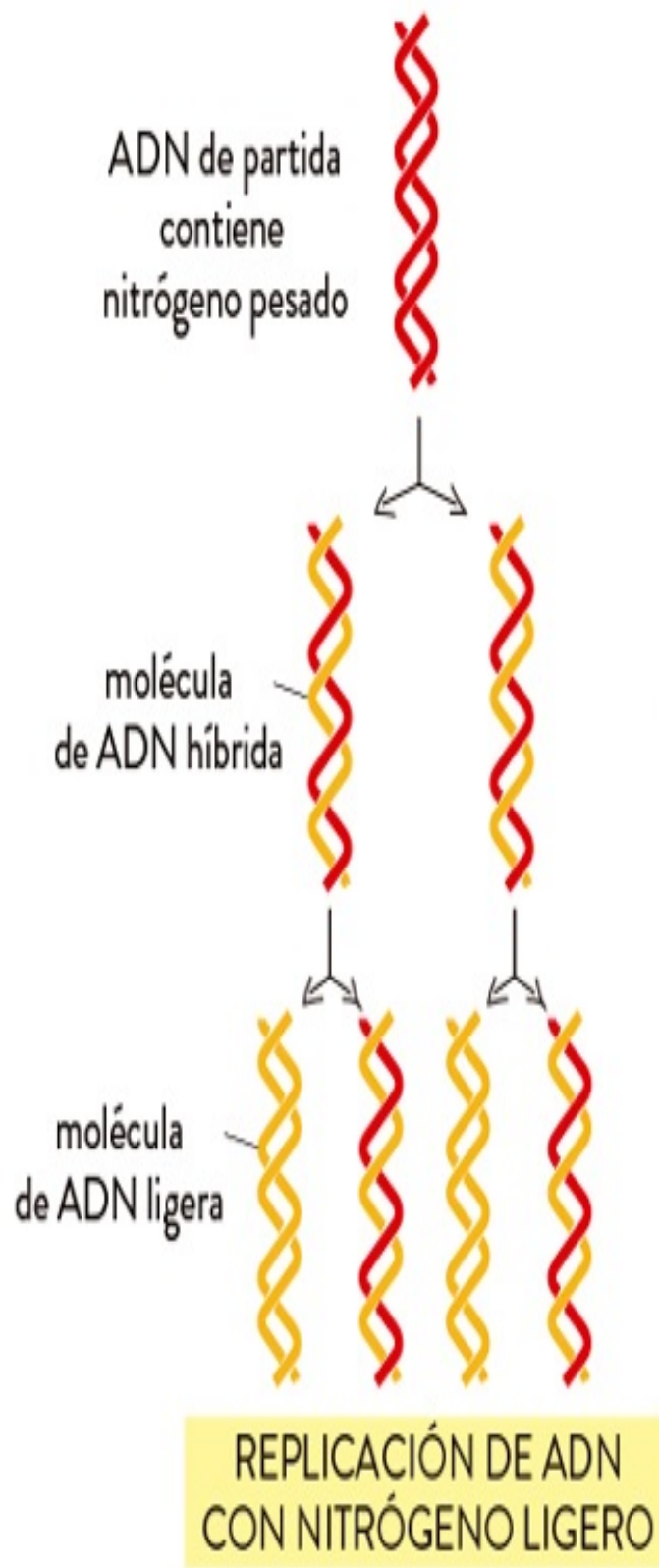


DIAGRAMA 5. El experimento de Meselson-Stahl que confirmó el modelo teórico de la doble hélice y su explicación de la transmisión de la información hereditaria.

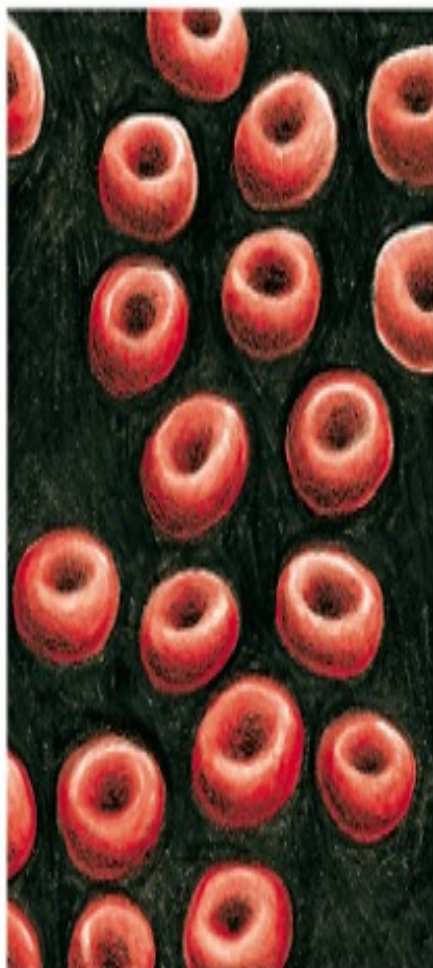
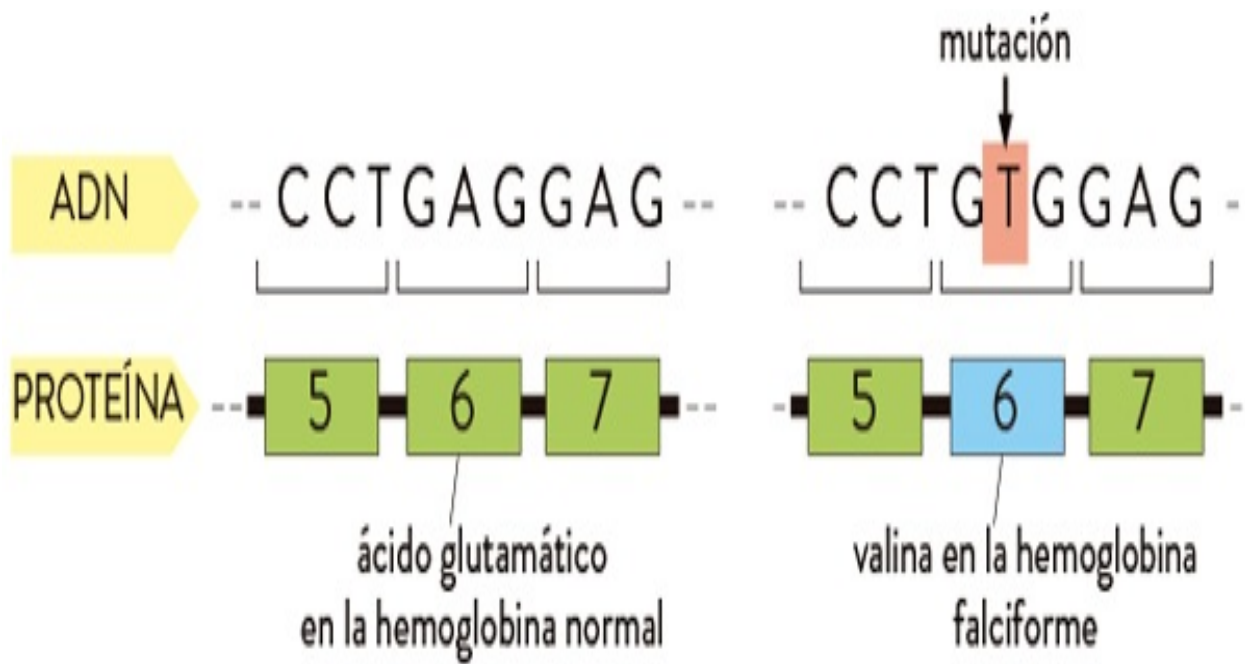
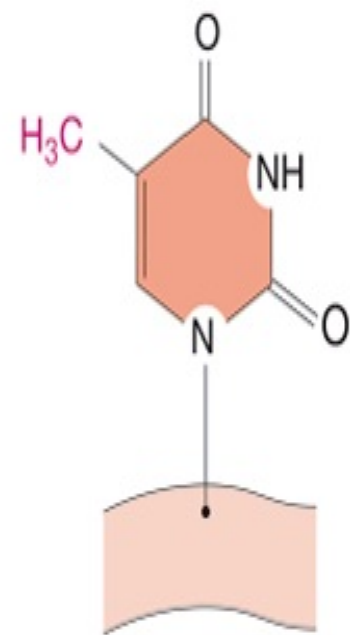


DIAGRAMA 6. El efecto de la mutación: el cambio de una única base en la secuencia del ADN del gen de la beta hemoglobina humana tiene como consecuencia la incorporación del aminoácido valina en vez del ácido glutámico a la proteína. Esta única diferencia causa la enfermedad falciforme, en la cual los glóbulos rojos de la sangre se deforman adoptando una forma de hoz característica de esta malformación.

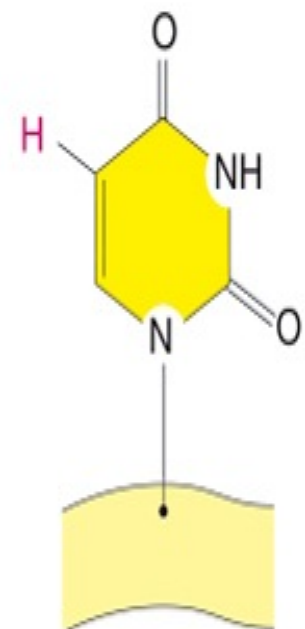
EL CÓDIGO GENÉTICO	
AMINOÁCIDO	CODÓN DELARN
alanina	GCA GCC GCG GCU
arginina	AGA AGG CGA CGC CGG CGU
asparagina	AAC AAU
ácido aspártico	GAC GAU
ácido glutámico	GAA GAG
cisteína	UGC UGU
fenilalanina	UUC UUU
glicina	GGA GGC GGG GGU
glutamina	CAA CAG
histidina	CAC CAU
isoleucina	AUA AUC AUU
leucina	UUA UUG CUA CUC CUG CUU
lisina	AAA AAG
metionina	AUG
prolina	CCA CCC CCG CCU
serina	AGC AGU UCA UCC UCG UCU
tirosina	UAC UAU
treonina	ACA ACC ACG ACU
triptófano	UGG
valina	GUA GUC GUG GUU
CODONES DE TERMINACIÓN	UAA UAG UGA

timina (T)



USADA EN ELADN

uracilo (U)



USADO EN ELARN

DIAGRAMA 7. El código genético, que muestra las secuencias de los tripletes correspondientes al ARN mensajero. Una diferencia importante entre el ADN y el ARN es que la timina del ADN se sustituye por uracilo en el ARN. Ambas bases son complementarias a la adenina. Los codones de terminación hacen lo que su propio nombre indica: marcan el final de la parte codificante de un gen.

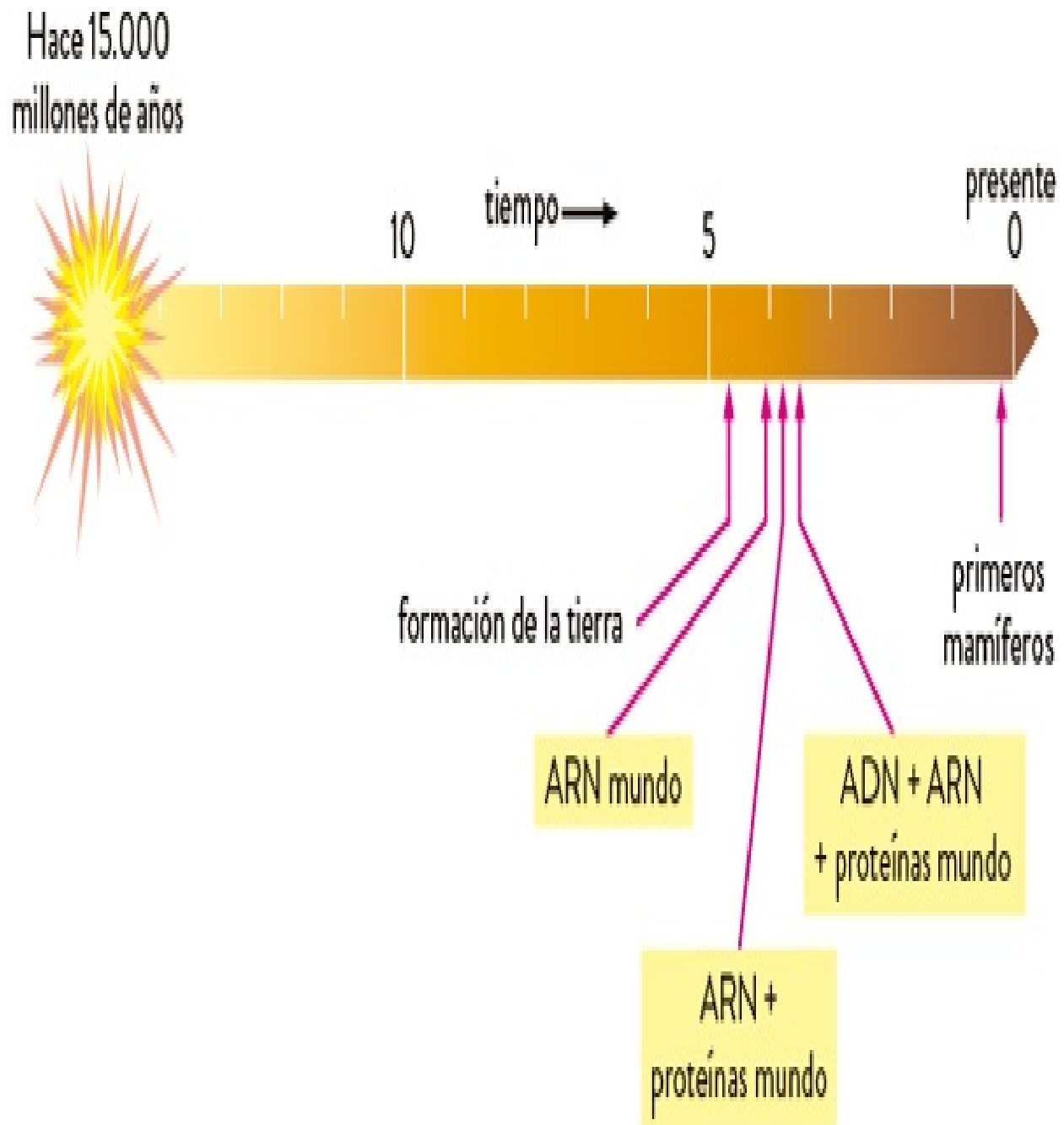


DIAGRAMA 8. La evolución de la vida después del Big Bang. Probablemente nunca se sabrá con seguridad cuándo se originó la vida exactamente, pero es probable que las primeras formas de vida se basaran enteramente en el ARN.

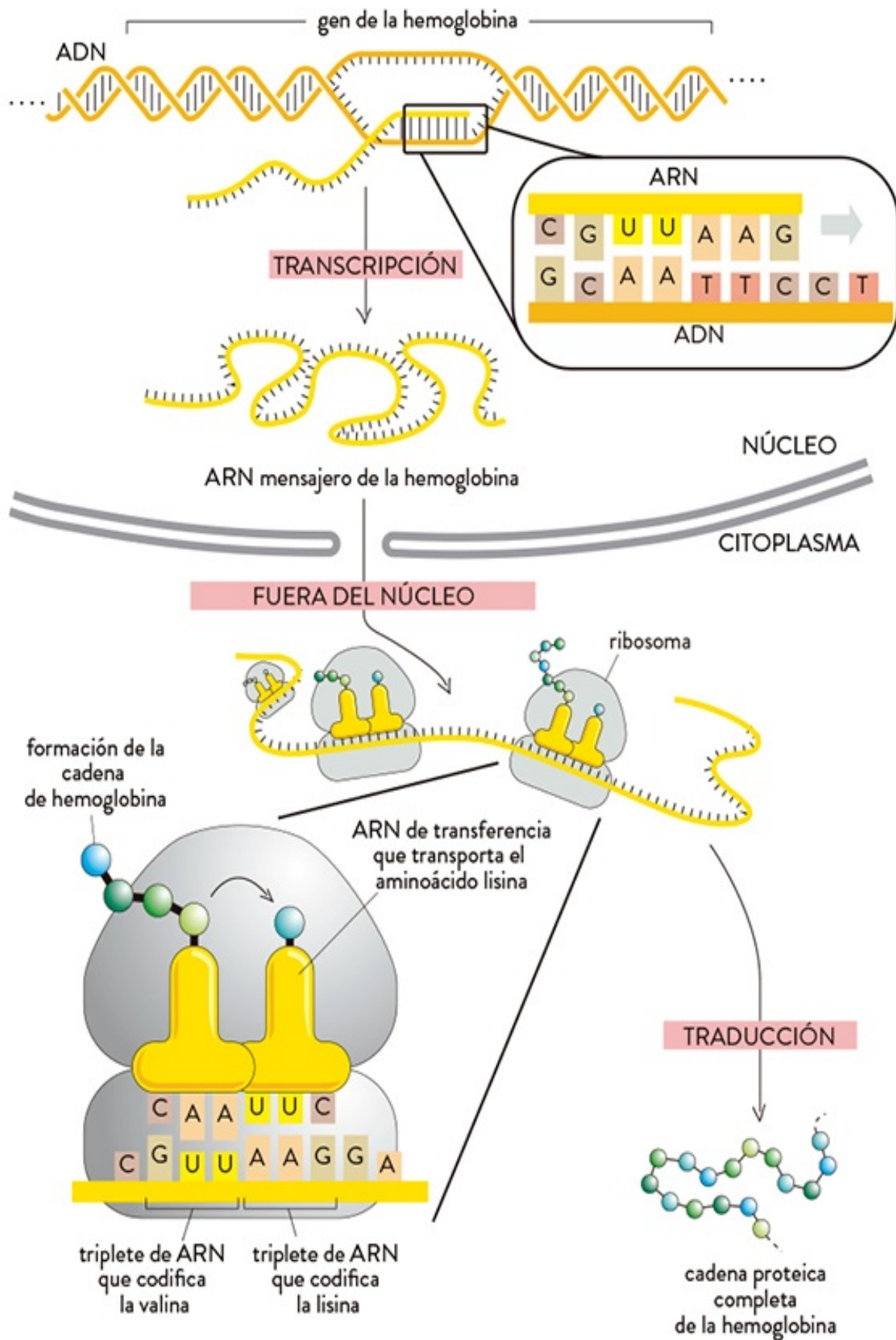
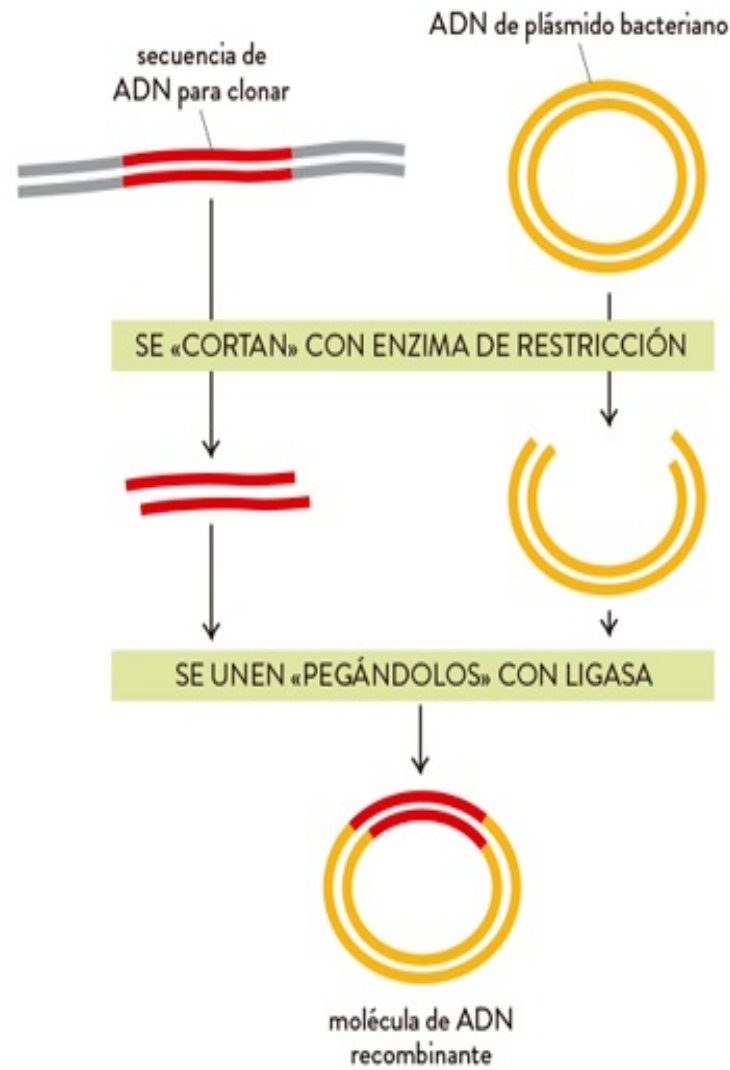


DIAGRAMA 9. Del ADN a la proteína: el ADN se transcribe en el núcleo en ARN mensajero, que después es transportado al citoplasma para su traducción en proteína. La traducción tiene lugar en los ribosomas: los ARN de transferencia complementarios a cada triplete de bases (codón) de ARN mensajero transportan los aminoácidos que se unen para formar una cadena proteica.

(A)



(B)

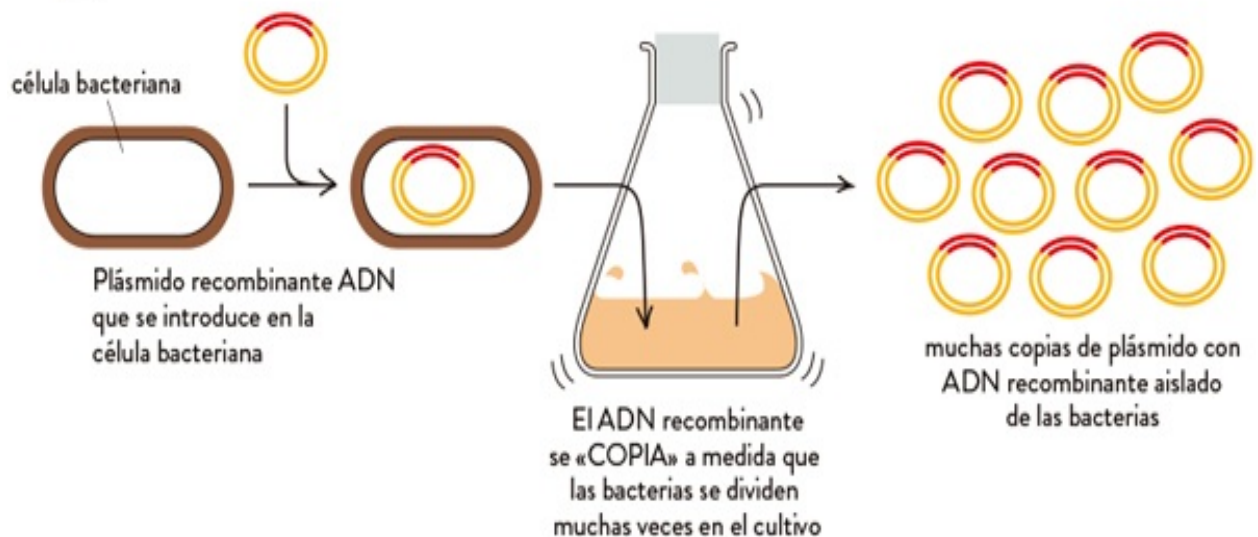


DIAGRAMA 10. ADN recombinante: la clonación de un gen. (A) Los plásmidos bacterianos han demostrado ser el vehículo perfecto para clonar el ADN. Cortando la secuencia de ADN que nos interesa y el plásmido con la misma enzima de restricción, la secuencia de ADN puede añadirse al plásmido como si fuera la pieza restante de un rompecabezas. (B) Tras introducir el plásmido recombinante en una bacteria, el gen en cuestión puede replicarse en un cultivo bacterial. Esta técnica potenció la ingeniería genética, la secuenciación de ADN y la industria biotecnológica.

cadena de ADN de un solo filamento
que va a ser secuenciada

----- G G C C T A G T A

REPLICACIÓN DEL ADN
MEDIANTE ADN POLIMERASA

A T C G
+ bases normales

A T C G
+ pequeñas cantidades de
bases didesoxi marcadas

----- C C G G A T C A T

----- C C G G A T C A

----- C C G G A T C

----- C C G G A T

----- C C G G A

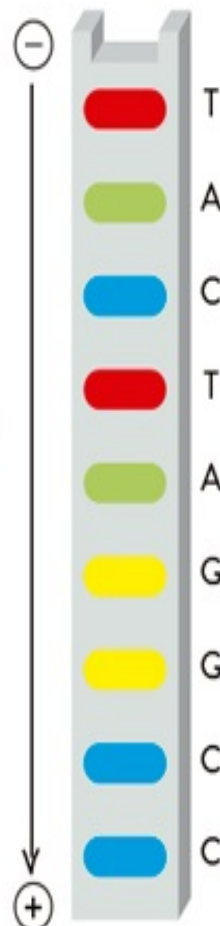
----- C C G G

----- C C G

----- C C

----- C

Mezcla de nuevos filamentos de ADN,
cada uno de una longitud diferente
por la acción de una base didesoxi marcada.



Separación de los productos ADN en un gel
por un campo eléctrico. La secuencia
del nuevo filamento de ADN
se puede leer a partir del final del gel.

DIAGRAMA 11. El método Sanger de secuenciación de ADN: ideado por él a mediados de la década de 1970, siguió vigente hasta 2005 y se usó para el Proyecto Genoma Humano.

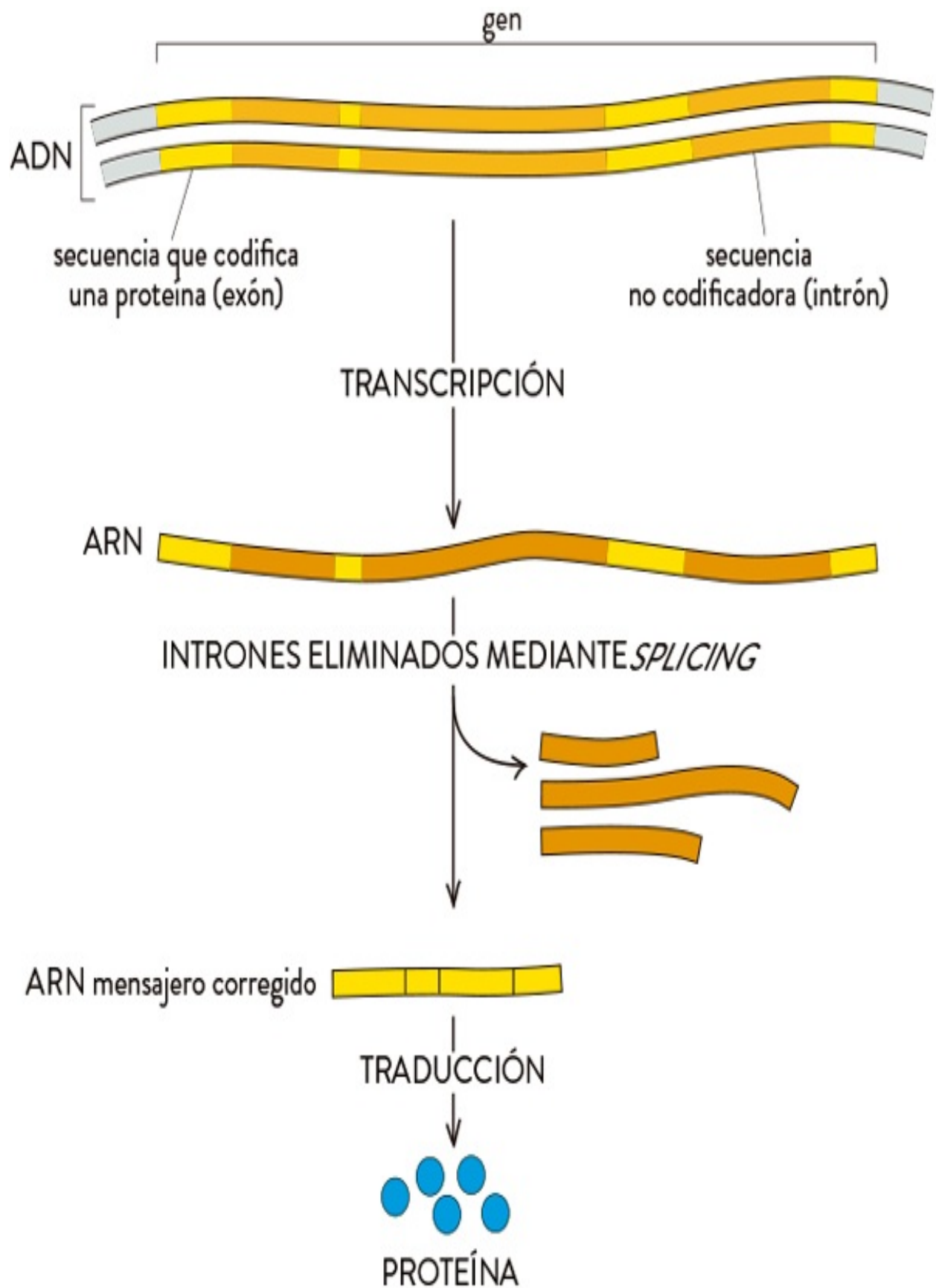


DIAGRAMA 12. Intrones y exones: los intrones no codificadores (trozos de ADN sin contenido útil para la creación de proteínas) se suprimen del ARN mensajero antes de que se formen las proteínas. De este modo queda la información relevante (exones) en el ARN.

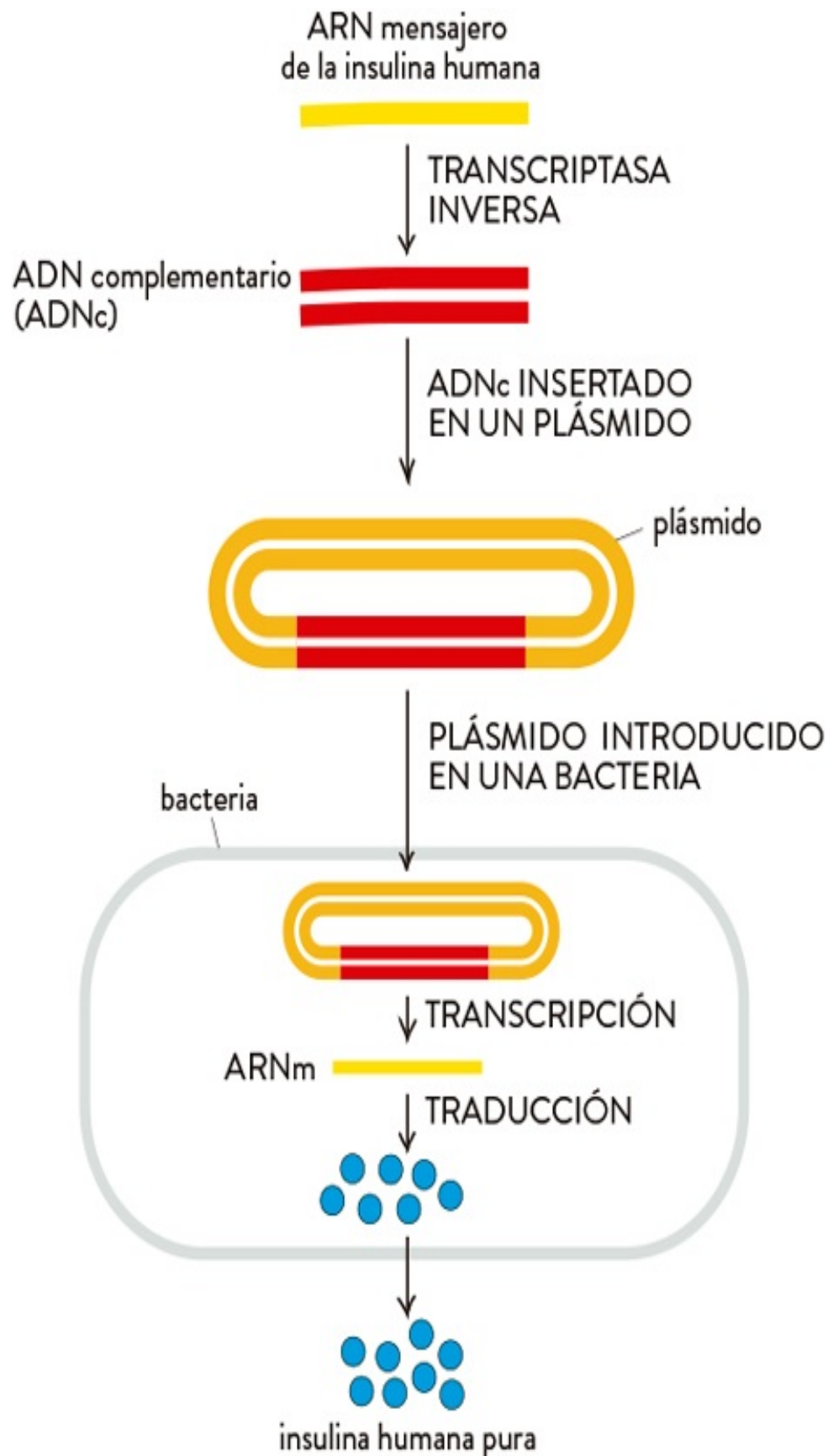


DIAGRAMA 13. Clonación de ADNc para la insulina (el gen sin sus intrones) usando transcriptasa inversa. Este método, ideado gracias a los descubrimientos de Howard Temin y David Baltimore, significó el nacimiento de la biotecnología.

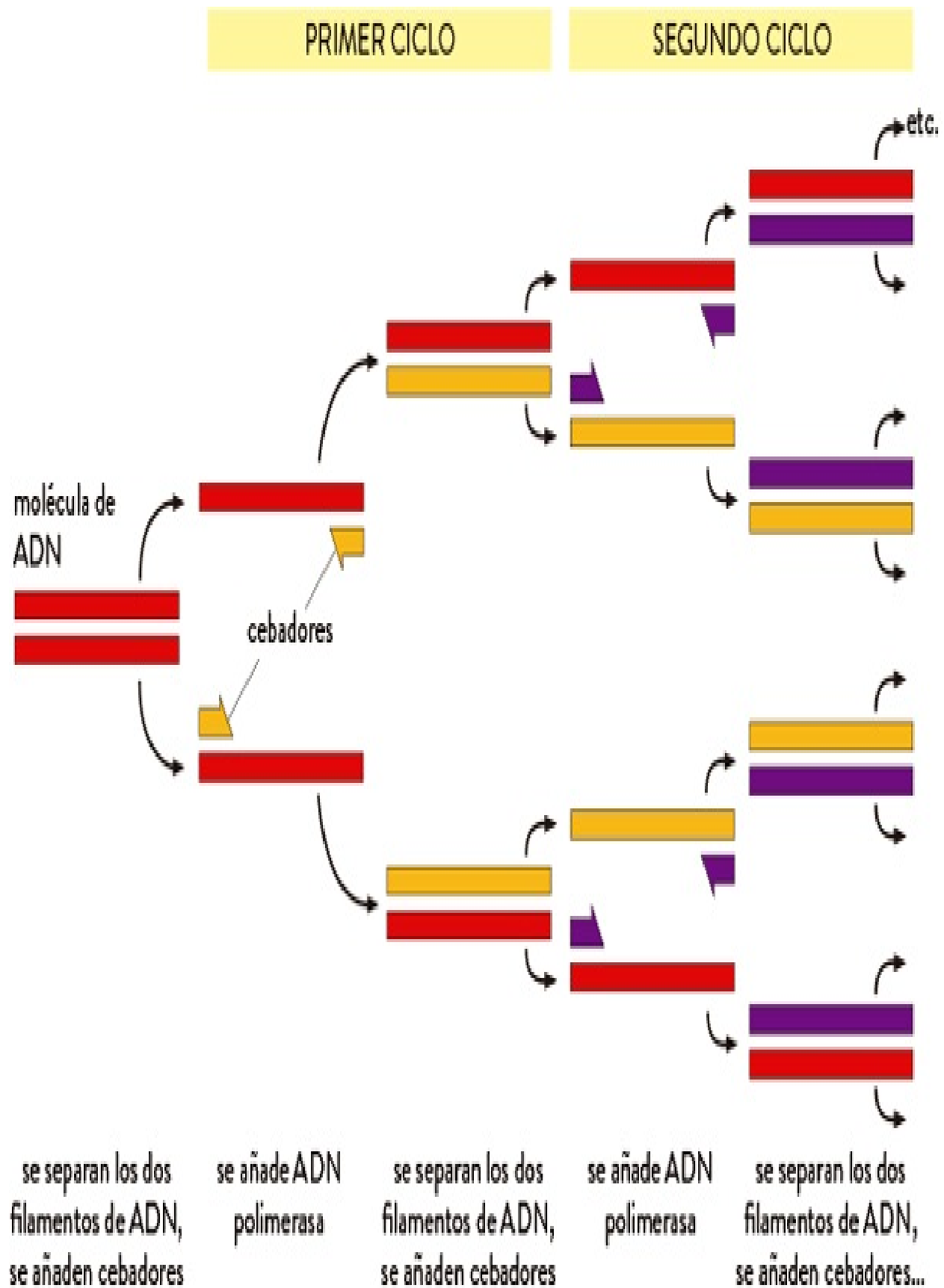
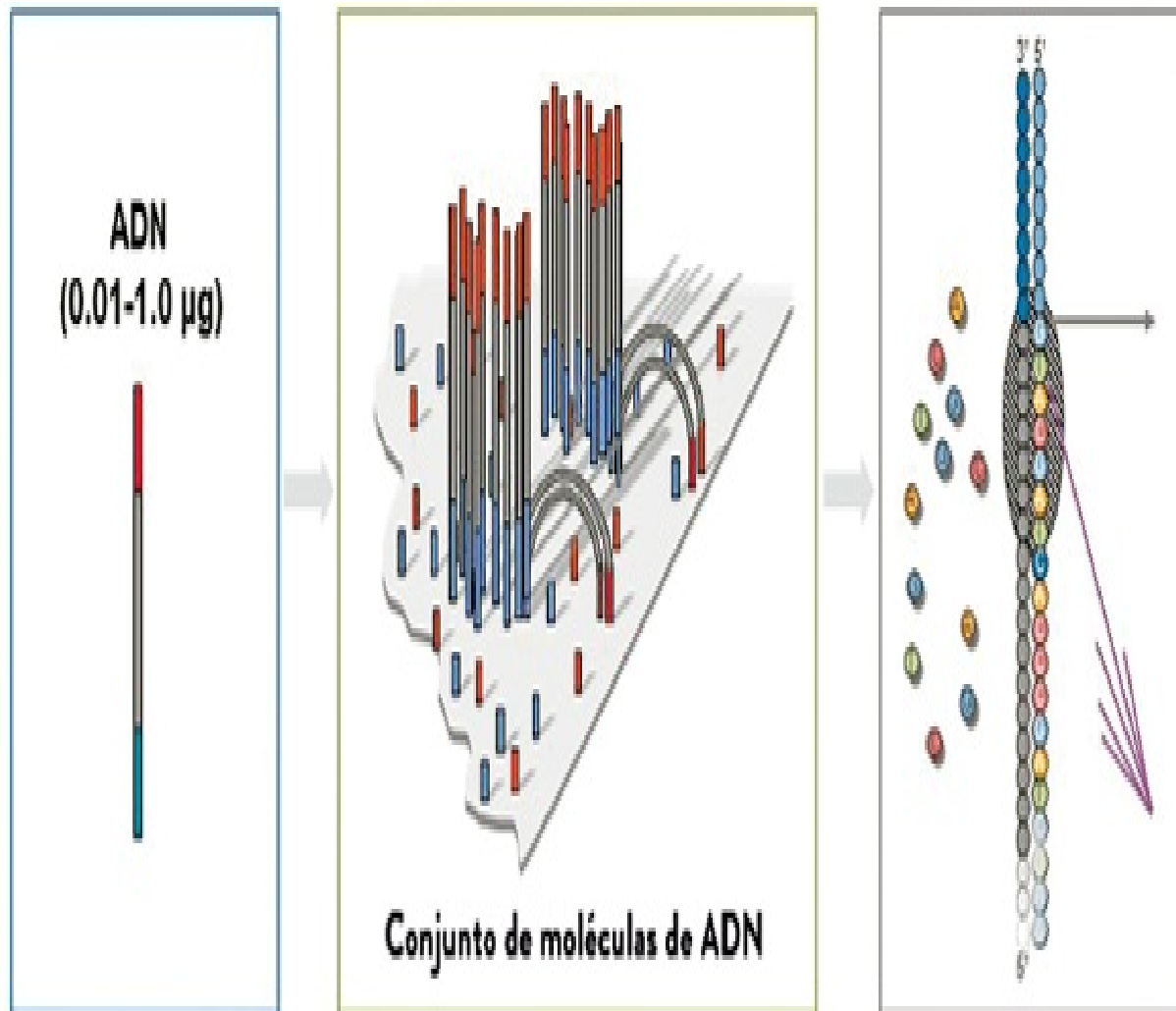


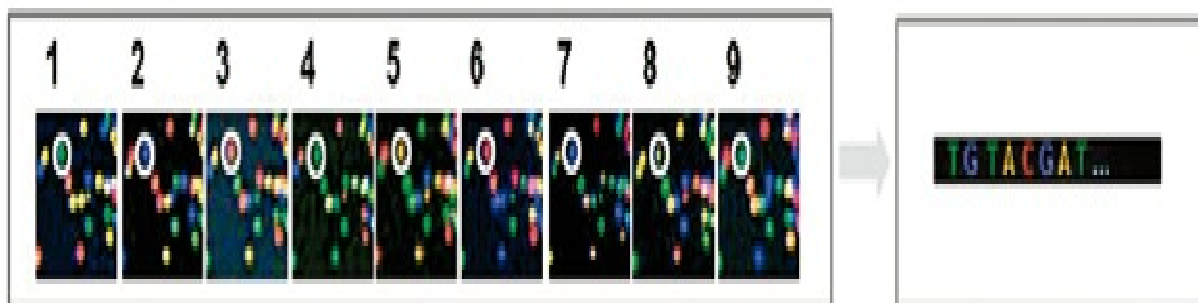
DIAGRAMA 14. Amplificación de la región de ADN que interesa: la reacción en cadena de la polimerasa.



Preparación de la biblioteca

Crecimiento del grupo

Secuenciación



Adquisición de la imagen

Lectura de los nucleótidos

DIAGRAMA 15. Secuenciación por síntesis: esquema del flujo de trabajo de la secuenciación de ADN desarrollado por Solexa y después por Illumina. Las moléculas de ADN se unen a un portaobjetos y se amplifican. Los nucleótidos, marcados con una fluorescencia —con un color para cada base—, fluyen sobre los grupos de ADN y se unen a su base complementaria. Cada vez que una base fluorescente se incorpora, una fotografía captura su localización. Después, la tinción es eliminada mediante un proceso químico y el ciclo se repite de nuevo (normalmente entre 100 y 200 ciclos). La sucesión de la lectura de los nucleótidos en cada grupo de ADN proporciona la secuencia.

Illumina.

cromosoma humano pequeño (n.º 20)

centrómero

telómero

66.000.000 pares de bases

747 genes

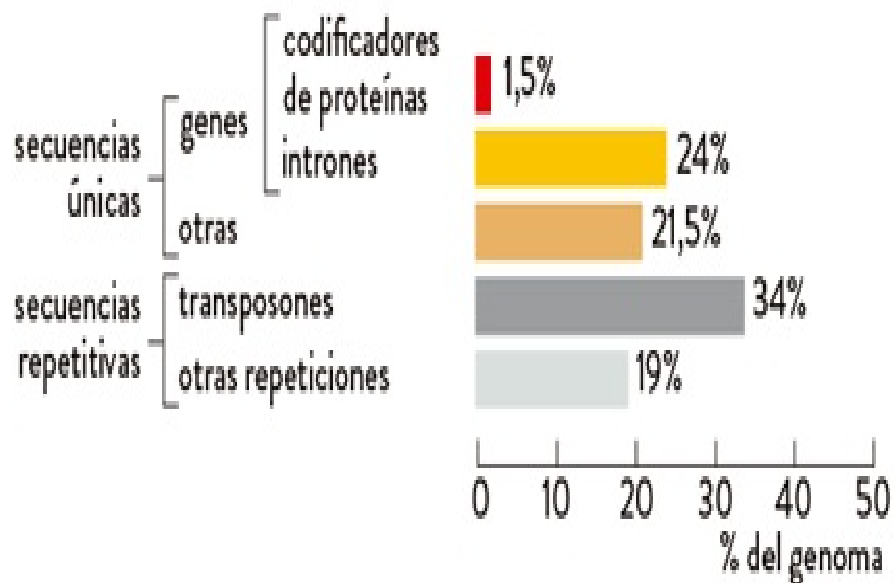
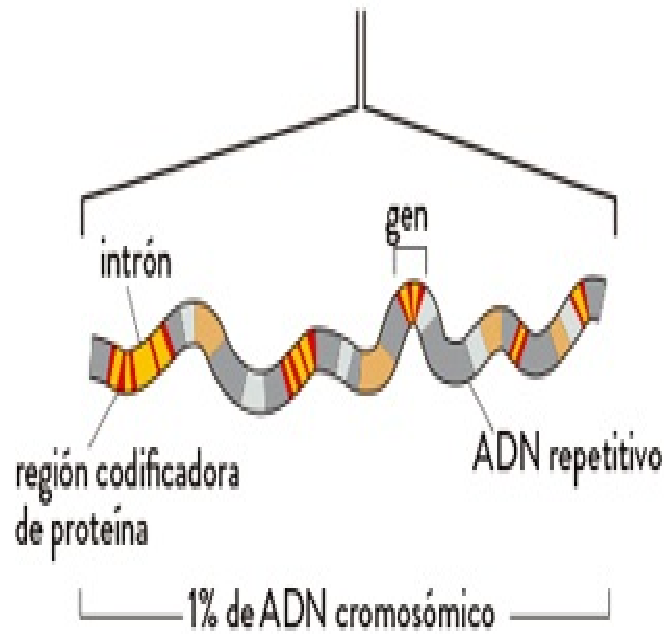


DIAGRAMA 16. El aspecto de nuestro genoma: rasgos principales de un cromosoma humano pequeño, el número 20.

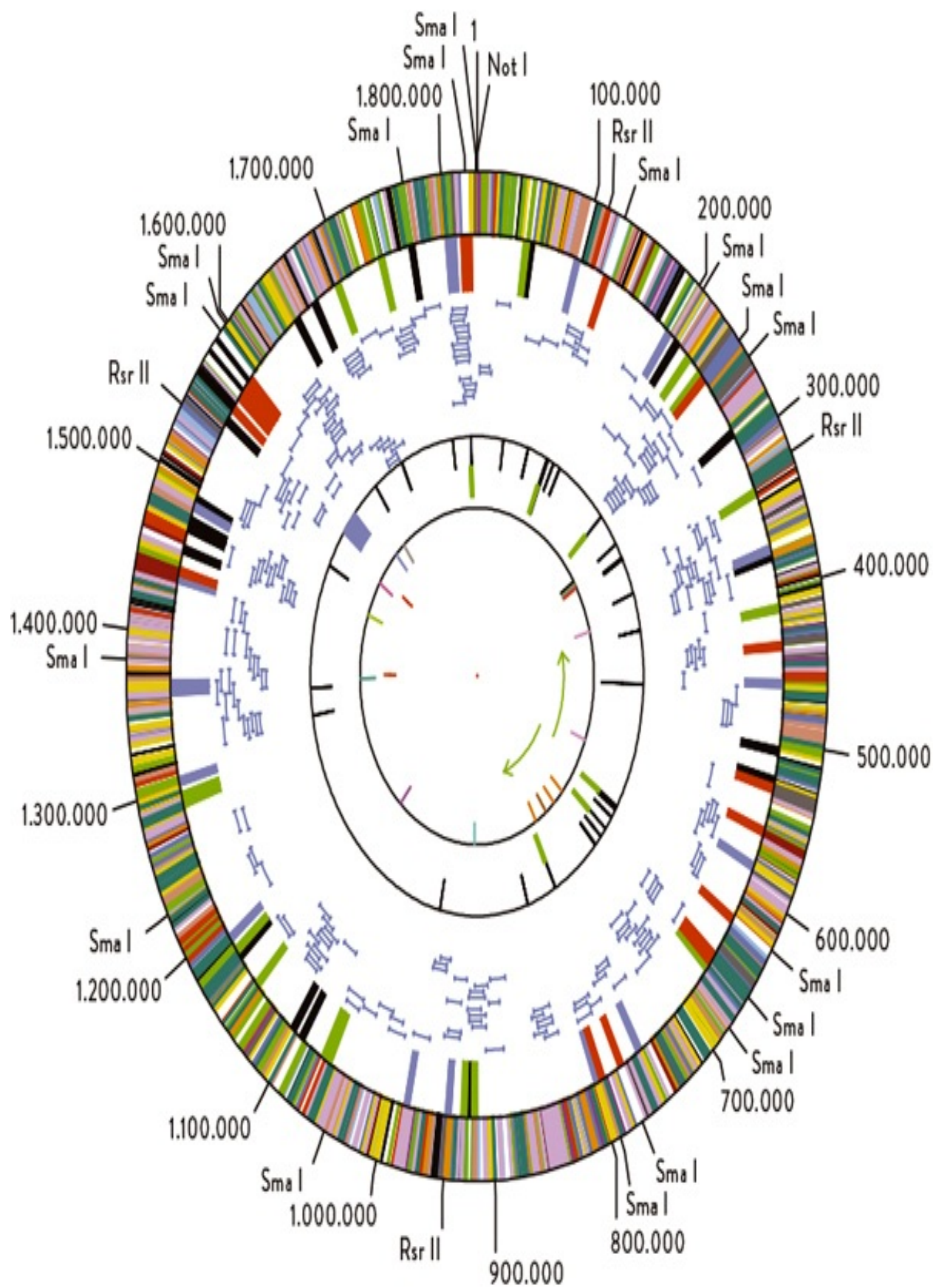


DIAGRAMA 17. Un genoma completo. El mapa genético de la *Haemophilus influenzae*: 1.727 genes en 1,8 millones de pares de bases.

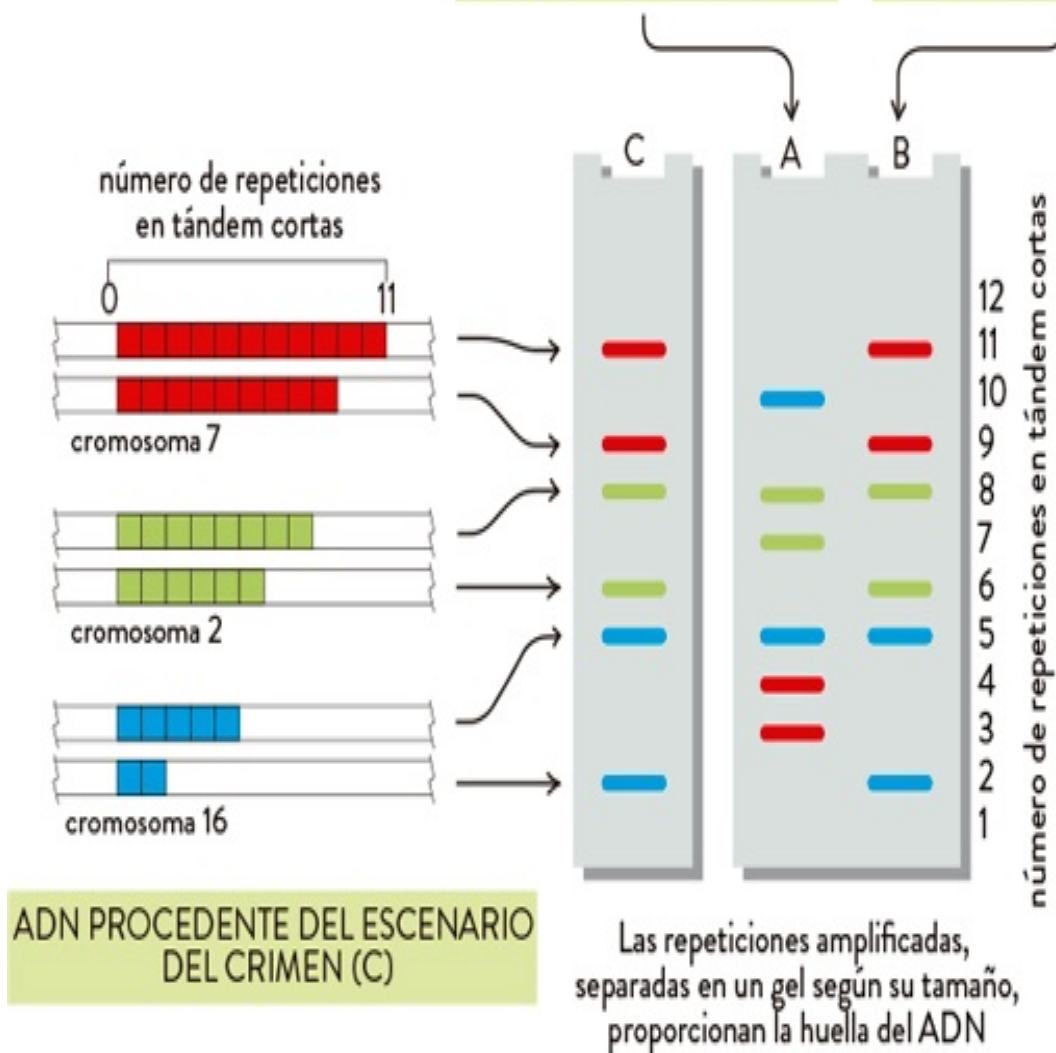
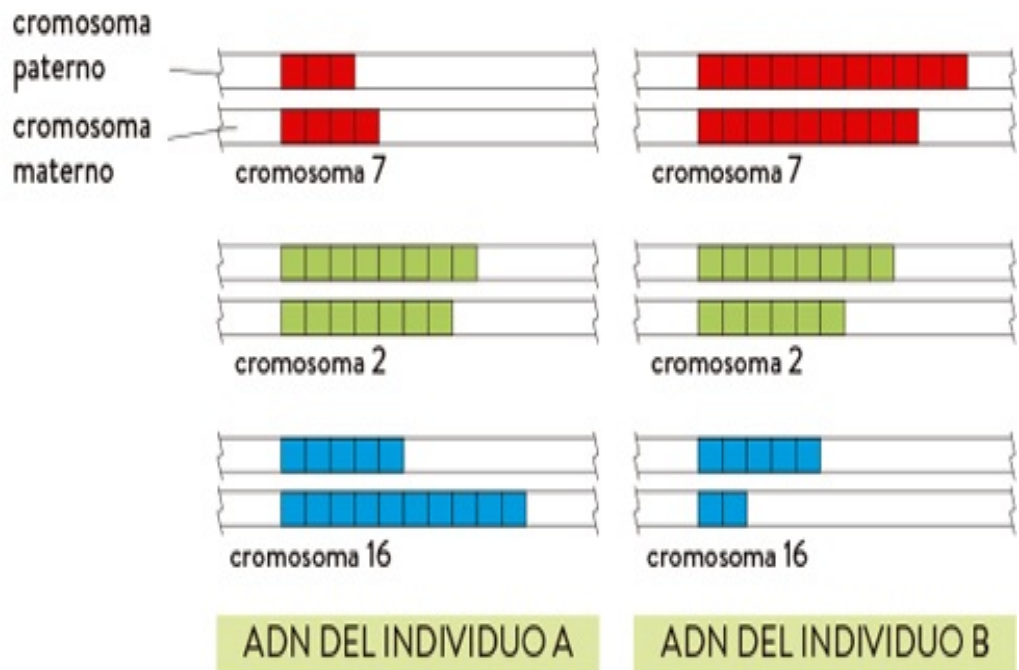
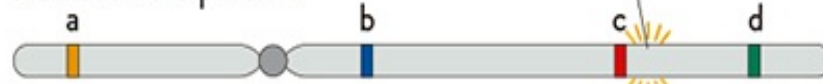


DIAGRAMA 18. «Huella del ADN» usando los STR: se compara el ADN de dos sospechosos con el ADN recogido en el lugar del crimen. La huella del individuo B coincide con el ADN de la escena del crimen.

Actualmente, las repeticiones en tandem cortas (STR) han reemplazado a los RFLP como llaves de la identificación genética. Los STR, cuyas secuencias de dos a cuatro bases se repiten hasta diecisiete veces, son los segmentos que la PCR amplifica de forma rutinaria. Por ejemplo, la D7S820 es una región del cromosoma 7 en la que la secuencia AGAT puede repetirse entre siete y catorce veces. La ADN polimerasa, la enzima que copia el ADN, no sabe copiar muy bien esos trozos repetidos de ADN —tiende a contarlos mal— por lo que hay muchas mutaciones en la región D7S820 debidas al número de copias de la secuencia AGAT. Es decir, en los seres humanos hay una gran variación en el número de repeticiones de la secuencia AGAT. Como tenemos dos copias del cromosoma 7 (una de nuestro padre y otra de nuestra madre), en cada uno de ellas tendremos una cantidad distinta de repeticiones AGAT, por ejemplo en uno 8 y en el otro 11. Eso no quiere decir que un individuo no pueda ser homocigótico para una repetición concreta (es decir, que tenga 11 y 11). Si analizamos la huella del ADN de una muestra de sangre recogida en el lugar del crimen y encontramos que coincide con la del sospechoso para la región D7S820 (por ejemplo, 8 y 11 repeticiones) nos está indicando que existe una coincidencia, pero no es una prueba concluyente. Hay muchas otras personas que pueden tener un genotipo 8/11 para la región D7S820. Por eso es necesario mirar en múltiples regiones. Según las normas del FBI la huella del ADN se obtiene a partir del análisis de doce de esas regiones, y se utiliza además un marcador que establece el sexo del individuo del que deriva la muestra de ADN.

PROGENITOR A CON UNA ENFERMEDAD X

cromosoma 6 paterno



mutación responsable de la enfermedad X (localización desconocida)



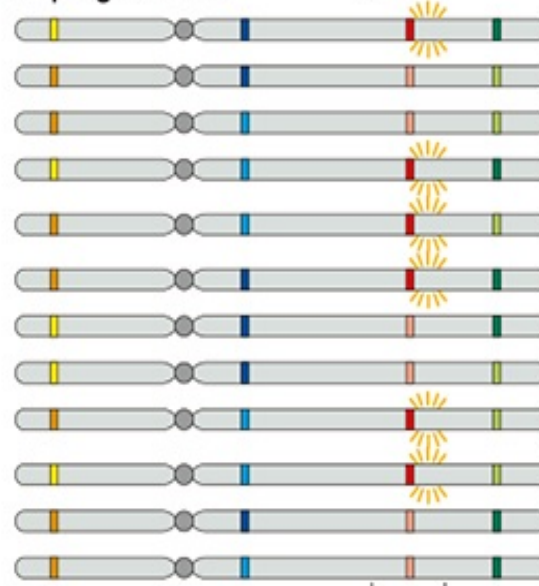
cromosoma 6 materno

marcadores RFLP cartografiados

LA RECOMBINACIÓN ESTIMULA LA VARIACIÓN GENÉTICA CUANDO SE GENERAN EL ÓVULO Y EL ESPERMATOZOIDE

EN LA FERTILIZACIÓN, MUCHOS DE LOS DESCENDIENTES PRESENTAN LA ENFERMEDAD X Y LOS MARCADORES RFLP

La copia del cromosoma 6 de cada uno de los descendientes proviene del progenitor A



ENFERMEDAD X



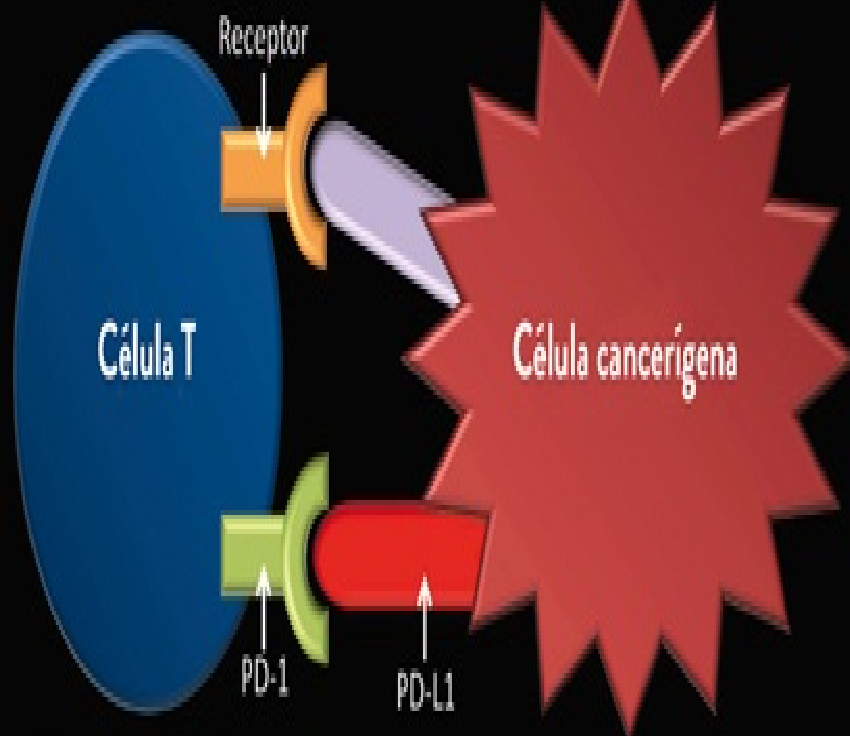
CONCLUSIÓN:
LA ENFERMEDAD X ESTÁ ÚNICAMENTE
LIGADA AL RFLP c EN LA DESCENDENCIA
Y, POR LO TANTO, SE CARTOGRAFÍA
EN ESA REGIÓN DEL CROMOSOMA 6

DIAGRAMA 19. Mapa genético del gen de una enfermedad. Con objeto de simplificar, solo se muestran dos generaciones y unos pocos individuos. Para que el análisis tenga valor estadístico, es necesario tener información procedente de un número mucho mayor de individuos.



DIAGRAMA 20. Las señas de identidad del cáncer, tal como las describieron Douglas Hanahan y Bob Weinberg. En la última versión se incluyen «elusión de la destrucción inmune» y «desregulación de la energía celular» como sello distintivo.
Cortesía de Doug Hanahan.

Eliminación del tumor



Eliminación del tumor

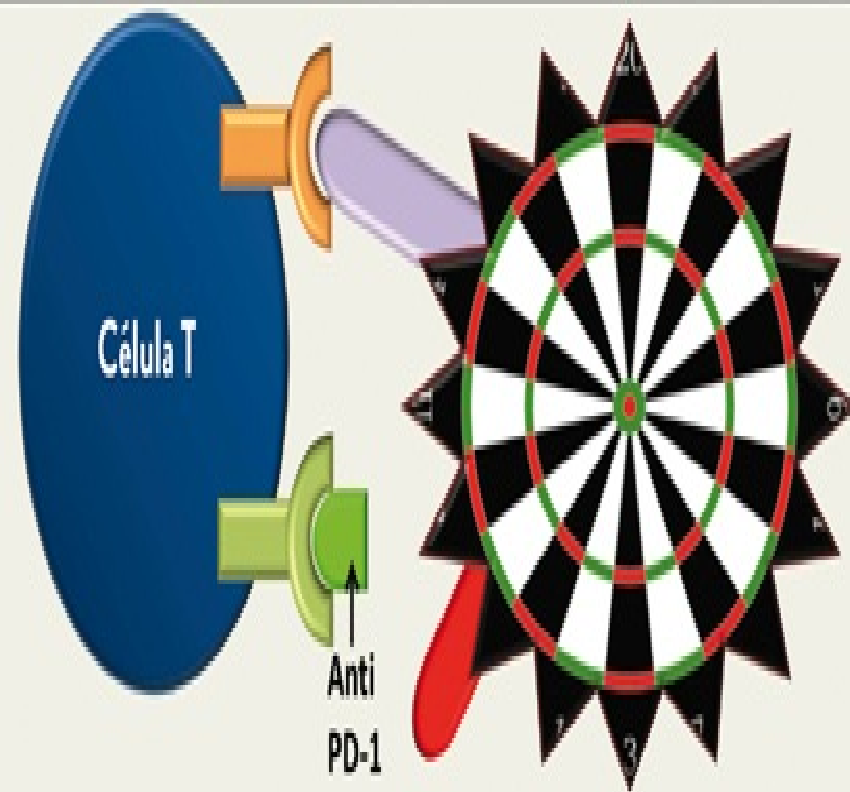


DIAGRAMA 21. Dar en la diana: en una prometedora estrategia de inmunoterapia, al bloquear el receptor de PD-1 en la superficie de la célula T con un fármaco (verde) se potencian las propiedades antitumorales de esos glóbulos blancos.
National Institutes of Health.

LECTURAS COMPLEMENTARIAS

LOS COMIENZOS DE LA GENÉTICA

CARLSON, ELOF AXEL, *The Unfit: A History of a Bad Idea*, Cold Spring Harbor, Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2002. Trata sobre la eugenesia empezando en los tiempos bíblicos y terminando con la genética clínica contemporánea.

COMFORT, NATHANIEL, *The Science of Human Perfection: How Genes Became the Heart of American Medicine*, New Haven, Connecticut: Yale University Press, 2012.

GILLHAM, NICHOLAS WRIGHT, *A Life of Sir Francis Galton: From African Exploration to the Birth of Eugenics*, Nueva York: Oxford University Press, 2001. Un estudio reciente y simpático de una figura extraordinaria pero menospreciada.

JACOB, FRANÇOIS, *The Logic of Life: A History of Heredity*, Princeton: Princeton University Press, 1993. [Hay trad. cast.: *La lógica de lo viviente: una historia de la herencia*, Barcelona, Tusquets, 1999.] Reflexiones de uno de los fundadores de la genética molecular.

KEVLES, DANIEL J., *In the Name of Eugenics: Genetics and the Uses of Human Heredity*, Nueva York: Alfred A. Knopf, 1985. Un relato erudito pero entretenido sobre la eugenesia.

KOHLER, ROBERT E., *Lords of the Fly: Drosophila Genetics and the Experimental Life*, Chicago: University of Chicago Press, 1994. La crónica de los primeros tiempos de la genética de la mosca de la fruta.

KOHL, STEFAN, *The Nazi Connection: Eugenics, American Racism, and German National Socialism*, Nueva York: Oxford University Press, 1994.

MAYR, ERNST, *This Is Biology: The Science of the Living World*, Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1997. [Hay trad. cast.: *Así es la biología*, Madrid, Debate, 1998]. Se trata de una excelente visión de conjunto de la mano de un biólogo que acaba de celebrar el setenta y cinco aniversario de la obtención de su doctorado.

MÜLLER-HILL, BENNO, *Murderous Science: Elimination by Scientific Selection of Jews, Gypsies, and Others in Germany, 1933-1945*, traducido por Todliche

- Wissenschaft, Nueva York: Oxford University Press, 1988. Revela cómo participaron los científicos y médicos alemanes en las políticas nazis y cómo recuperaron sus puestos académicos después de la guerra.
- OLBY, ROBERT C., *Origins of Mendelism*, Chicago: University of Chicago Press, 1985.
- OREL, VÍTEZSLAV, *Gregor Mendel: The First Geneticist*, Nueva York: Oxford University Press, 1996. La biografía más completa hasta la fecha.
- PAUL, DIANE B., *Controlling Human Heredity, 1865 to the Present*, Atlantic Highlands, N.J.: Humanities Press, 1995. Una breve historia de la eugenesia.
- RIDLEY, M., *Francis Crick: Discoverer of the Genetic Code*, Nueva York: HarperCollins, 2006. Breve biografía de Francis Crick a cargo del autor de *Genoma*.
- WATSON, J. D.; A. GANN y J. WITKOWSKI, *The Annotated and Illustrated Double Helix*, Nueva York: Simon & Schuster, 2012.

LA DOBLE HÉLICE

- CRICK, FRANCIS H. C., *What Mad Pursuit: A Personal View of Scientific Discovery*, Nueva York: Basic Books, 1988. [Hay trad. cast.: *Qué loco propósito*, Barcelona, Tusquets, 1989.]
- HAGER, THOMAS, *Force of Nature: The Life of Linus Pauling*, Nueva York: Simon & Schuster, 1995. La excelente biografía de un gigante científico.
- HOLMES, FREDERIC LAWRENCE, *Meselson, Stahl, and the Replication of DNA: A History of «The Most Beautiful Experiment in Biology»*, New Haven: Yale University Press, 2001.
- MADDOX, BRENDA, *Rosalind Franklin: The Dark Lady of DNA*, Nueva York: HarperCollins, 2002. Una completa biografía que arroja nueva luz sobre Franklin.
- MCCARTY, MACLYN, *The Transforming Principle: Discovering That Genes are Made of DNA*, Nueva York: W. W. Norton & Co., 1995. El relato de los experimentos que mostraron que el ADN es el material hereditario, hecho por uno de los tres científicos que los llevaron a cabo.
- OLBY, ROBERT, *The Path to the Double Helix: The Discovery of DNA*, con prólogo de Francis Crick, Dover Publications, 1994. [Hay trad. cast.: *El camino hacia la doble hélice*, Madrid, Alianza, 1991.] Una docta perspectiva histórica.
- WATSON, JAMES D., *The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA*, Nueva York: Atheneum Press, 1968. [Hay trad. cast.: *La doble hélice: relato personal del descubrimiento de la estructura del ADN*,

Madrid, Alianza, 2000.]

LA INTERPRETACIÓN DEL CÓDIGO

BRENNER, SYDNEY, *My Life in Science*, Londres: BioMed Central Limited, 2001.
Una rara combinación: instructivo y divertido.

COBB, MATTHEW, *Life's Greatest Secret: The Race to Crack the Genetic Code*, Nueva York: Basic Books, 2015.

HUNT, TIM, STEVE PRENTIS y JOHN TOOZE, eds., *DNA Makes RNA Makes Protein*, Nueva York: Elsevier Biomedical Press, 1983. Un conjunto de ensayos que resumían el estado de la genética molecular en 1980.

JACOB, FRANÇOIS, *The Statue Within: An Autobiography*, traducido por Franklin Philip, Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995. [Hay trad. cast.: *La estatua interior*, Barcelona, Tusquets, 1989.] Lúcido y muy bien escrito.

JUDSON, HORACE FREELAND, *The Eighth Day of Creation: Makers of the Revolution in Biology*, Expanded edition, Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996. Un estudio clásico sobre los orígenes de la biología molecular.

MONOD, JACQUES, *Chance and Necessity: An Essay on the Natural Philosophy of Modern Biology*, traducido del francés por Austryn Wainhouse, Nueva York: Alfred A. Knopf, 1971. [Hay trad. cast.: *El azar y la necesidad: ensayo sobre la filosofía natural de la biología moderna*, Barcelona, Tusquets, 1989.] Reflexiones filosóficas de una figura clave de la genética molecular.

WATSON, JAMES D., *Genes, Girls, and Gamow*, Nueva York: Alfred A. Knopf, 2001. Continuación de *La doble hélice*.

JUGAR A SER DIOS

FREDRICKSON, DONALD S., *The Recombinant DNA Controversy: A Memoir: Science, Politics, and the Public Interest 1974-1981*, Washington, D. C.: American Society for Microbiology Press, 2001. Crónica de los tiempos turbulentos de la investigación biomédica contada por el entonces director de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH).

KRIMSKY, SHELDON, *Genetic Alchemy: The Social History of the Recombinant DNA Controversy*, Cambridge, Mass.: MIT Press, 1982. El punto de vista de un crítico.

- ROGERS, MICHAEL, *Biohazard*, Nueva York: Alfred A. Knopf, 1977. El relato perspicaz de Rogers publicado en la revista *Rolling Stone* sobre la reunión de Asilomar, aparece en este libro corregido y aumentado.
- WATSON, JAMES D., *A Passion for DNA: Genes, Genomes, and Society*, Cold Spring Harbor, N.Y: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2000. [Hay trad. cast.: *Pasión por el ADN: genes, genomas y sociedad*, Barcelona, Crítica, 2002.] Conjunto de ensayos extraídos de periódicos y revistas, conferencias e informes del Laboratorio de Cold Spring Harbor.
- WATSON, JAMES D., Michael Gilman, Jan Witkowski y Mark Zoller, *Recombinant DNA*, Nueva York: Scientific American Books, distribuido por W. H. Freeman, 1992. Aunque hoy en día anticuado, sigue siendo una introducción correcta a la ciencia básica en la que se apoya la ingeniería genética.
- WATSON, JAMES D. y JOHN TOOZE, *The DNA Story: A Documentary History of Gene Cloning*, San Francisco: W. H. Freeman and Co., 1981. El debate sobre el ADN recombinante narrado a través de artículos y documentos de la época.

ADN, DÓLARES Y FÁRMACOS

- ANAND, GEETA, *The Cure: How a Father Raised \$100 Million —and Bucked the Medical Establishment— in a Quest to Save His Children*, Nueva York: HarperCollins, 2009.
- COOKE, ROBERT, *Dr. Folkman's War: Angiogenesis and the Struggle to Defeat Cancer*, Nueva York: Random House, 2001.
- HALL, STEPHEN S., *Invisible Frontiers: The Race to Synthesize a Human Gene*, Nueva York: Atlantic Monthly Press, 1987. Narra con entusiasmo la historia de la clonación de la insulina.
- KORNBERG, ARTHUR, *The Golden Helix: Inside Biotech Ventures*, Sausalito, Calif.: University Science Books, 1995. El fundador de varias compañías describe el auge de la industria biotecnológica.
- STOCKWELL, BRENT R., *The Quest for the Cure: The Science and Stories Behind the Next Generation of Medicines*, Nueva York: Columbia University Press, 2011.
- WERTH, BARRY, *The Billion-Dollar Molecule: One Company's Quest for the Perfect Drug*, Nueva York: Touchstone Books/Simon & Schuster, 1995. La historia de Vertex, una compañía que simboliza la biotecnología como forma de abordar el negocio farmacéutico.

TEMPESTAD EN UNA CAJA DE CEREALES

CHARLES, DANIEL, *Lords of the Harvest: Biotech, Big Money, and the Future of Food*, Cambridge, Mass.: Perseus Publishing, 2001. Relato fascinante de la polémica sobre los alimentos genéticamente modificados, que hace hincapié en el lado comercial y se centra principalmente en Monsanto.

MCHUGHEN, ALAN, *Pandora's Picnic Basket: The Potential and Hazards of Genetically Modified Foods*, Nueva York: Oxford University Press, 2000. Introducción desigual a algunas de las cuestiones, incluidas las científicas, que están tras la polémica.

EL GENOMA HUMANO

COOK-DEEGAN, ROBERT M., *The Gene Wars: Science, Politics, and the Human Genome*, Nueva York: W. W. Norton & Co., 1994. Relato brillante y completo de los orígenes y primeros días del Proyecto Genoma Humano.

DAVIES, KEVIN, *Cracking the Genome: Inside the Race to Unlock Human DNA*, Nueva York: Free Press, 2001. Continuación del relato de Cook-Deegan, hasta la consecución del primer borrador del genoma humano.

QUACKENBUSH, JOHN, *The Human Genome*. Watertown, MA: Charlesbridge, 2011.

SHREEVE, JAMES, *The Genome War: How Craig Venter Tried to Capture the Code of Life and Save the World*, Nueva York: Ballantine Books, 2005. El vívido relato de la búsqueda del genoma humano de Celera narrado desde dentro.

SULSTON, JOHN, y GEORGINA FERRY, *The Common Thread: A Story of Science, Politics, Ethics, and the Human Genome*, Washington D.C.: Joseph Henry Press, 2002. Relato personal de la investigación sobre el gusano y el final británico del Proyecto Genoma Humano. Lo que mueve tanto el relato como la ciencia de Sulston es su desdén hacia los individuos y las compañías que sacan provecho de la secuenciación del genoma humano.

VENTER, J. CRAIG, *A Life Decoded: My Genome, My Life*, Nueva York: Viking, 2008. [Hay trad. cast.: *La vida descodificada*, Barcelona, Espasa, 2008.]

GENÓMICA PERSONAL

ANGRIST, MISHA, *Here Is a Human Being: At the Dawn of Personal Genomics*, Nueva York: HarperCollins, 2010. Una narración apasionante de uno de los primeros voluntarios del Proyecto genoma Humano.

- COLLINS, FRANCIS S., *The Language of Life: DNA and the Revolution in Personalized Medicine*, Nueva York: Harper Perennial, 2011. [Hay trad. cast.: *El lenguaje de la vida: el ADN y la revolución de la medicina personalizada*, Barcelona, Crítica, 2011.]
- DAVIES, KEVIN, *The \$1,000 Genome: The Revolution in DNA Sequencing and Personalized Medicine*, Nueva York: The Free Press, 2010. Una exploración del impacto de la genómica personal y la secuenciación de nueva generación en la salud personal.
- DUDLEY, JOEL T. y KONRAD J. KARCZEWSKI, *Exploring Personal Genomics*, Nueva York: Oxford University Press, 2013.
- FRANK, LONE, *My Beautiful Genome: Exposing Our Genetic Future, One Quirk at a Time*. Londres: OneWorld, 2011.
- JOHNSON, MARK y KATHLEEN GALLAGHER, *One in a Billion: The Story of Nic Volker and the Dawn of Genomic Medicine*, Nueva York: Simon & Schuster, 2016. Un reportaje sobre Nic Volker, un famoso caso de secuenciación clínica del genoma, escrito por los ganadores del Premio Pulitzer.
- KEAN, SAM, *The Violinist's Thumb: And Other Lost Tales of Love, War, and Genius, as Written by Our Genetic Code*, Nueva York: Little, Brown & Co., 2012. [Hay trad. cast.: *El pulgar del violinista y otros relatos veraces de locura, amor, guerra y la historia del mundo a partir de nuestro código genético*, Barcelona, Ariel, 2013.]
- TOPOL, ERIC, *The Creative Destruction of Medicine: How the Digital Revolution Will Create Better Health Care*, Nueva York: Basic Books, 2011.
- VENTER, J. CRAIG, *A Life Decoded: My Genome, My Life*, Nueva York: Penguin, 2008. [Hay trad. cast.: *La vida descodificada*, Barcelona, Espasa, 2008.]
- YONG, ED., *I Contain Multitudes*, Nueva York: Ecco, 2016. El mundo secreto del microbioma.

LA LECTURA DE LOS GENOMAS

- BIER, ETHAN, *The Coiled Spring: How Life Begins*, Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2000.
- COMFORT, NATHANIEL C., *The Tangled Field: Barbara McClintock's Search for the Patterns of Genetic Control*, Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 2001. Un relato erudito pero accesible de la vida y obra de Barbara McClintock.
- LAWRENCE, PETER A., *The Making of a Fly: The Genetics of Animal Design*, Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992. Una introducción

actualmente anticuada, pero todavía excelente, al entusiasmo generado cuando la genética se cruza con la biología del desarrollo.

RIDLEY, MATT, *Genome: The Autobiography of a Species in 23 Chapters*, Nueva York: HarperCollins, 1999. [Hay trad. cast.: *Genoma, la autobiografía de una especie en 23 capítulos*, Madrid, Taurus, 2001.] Una introducción sumamente asequible a los estudios actuales sobre genética humana.

FUERA DE ÁFRICA

CAVALLI-SFORZA, LUIGI LUCA, *Genes, Peoples, and Languages*, traducido por Mark Seielstad. Nueva York: North Point Press, 2000. [Hay trad. cast.: *Genes, pueblos y lenguas*, Barcelona, Crítica, 2017]. Relato personal acerca de los estudios de la evolución humana realizado por una de las primeras figuras de la especialidad.

GEE, HENRY, *The Accidental Species: Misunderstandings of Human Evolution*, Chicago: Chicago University Press, 2013.

JONES, STEVE, *The Language of the Genes*, Nueva York: Anchor Books, 1995.

OLSON, STEVE, *Mapping Human History: Discovering the Past Through Our Genes*, Boston: Houghton Mifflin, 2002. Relato equilibrado y puesto al día de la evolución humana y de la influencia de nuestro pasado en nuestro presente.

PÄÄBO, SVANTE, *Neanderthal Man: In Search of Lost Genomes*, Nueva York: Perseus, 2014. [Hay trad. cast.: *El hombre de Neandertal: en busca de genomas perdidos*, Madrid, Alianza, 2015.] La autobiografía del pionero de la genómica neandertal.

RUTHERFORD, ADAM, *A Brief History of Everyone Who Ever Lived*, Londres: Weidenfeld & Nicolson, 2016.

SYKES, BRYAN, *The Seven Daughters of Eve*, Nueva York: W. W. Norton & Co., 2001.

HUELLAS GENÉTICAS

LYNCH, MICHAEL *et al.*, *Truth Machine: The Contentious History of DNA Fingerprinting*, Chicago: University of Chicago Press, 2008.

MASSIE, ROBERT K., *The Romanovs: The Final Chapter*, Nueva York: Random House, 1995. [Hay trad. cast.: *Los Romanov: capítulo final*, Thassàlia, 1997.] La historia del asesinato de los Romanov y de cómo el análisis de huellas de ADN estableció la autenticidad de los restos y desenmascaró a los impostores.

- SCHECK, BARRY, PETER NEUFELD, y JIM DWYER, *Actual Innocence: Five Days to Execution and Other Dispatches from the Wrongly Convicted*, Nueva York: Doubleday, 2000. De fuentes fidedignas, un examen del poder del análisis de huellas de ADN para exonerar a los convictos por error.
- WAMBAUGH, JOSEPH, *The Blooding*, Nueva York: Bantam Books, 1989. Emocionante relato del primer uso del análisis de huellas de ADN para detener a un criminal.

EL GEN DE LA ENFERMEDAD

- BISHOP, JERRY E., y MICHAEL WALDHOLZ, *Genome: The Story of the Most Astonishing Scientific Adventure of Our Time. The Attempt to Map All the Genes in the Human Body*, Nueva York: Simon & Schuster, 1990. [Hay trad. cast.: *Genoma*, Barcelona, Plaza&Janés, 1994.] Todavía uno de los mejores relatos de los primeros tiempos de la búsqueda de genes humanos causantes de enfermedades.
- DAVIES, KEVIN y MICHAEL WHITE, *Breakthrough: The Race to Find the Breast Cancer Gene*, Nueva York: John Wiley & Sons Inc., 1996. Una historia de duro trabajo, dedicación, ambición y codicia.
- GELEHRTER, THOMAS D., FRANCIS COLLINS y DAVID GINSBURG, *Principles of Medical Genetics*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. Un manual corto y entretenido sobre la moderna genética molecular humana.
- KITCHER, PHILIP, *The Lives to Come: The Genetic Revolution and Human Possibilities*, Nueva York: Simon & Schuster, 1997. Una discusión filosófica y ética acerca de cómo utilizar lo que hemos aprendido sobre genética molecular.
- KOZUBEK, JAMES, *Modern Prometheus: Editing the Human Genome with Crispr-Cas9*, Nueva York: Cambridge University Press, 2016. El primer relato detallado del potencial terapéutico de la edición de genes con el sistema CRISPR.
- LEROI, ARMAND MARIE, *Mutants: On the Form, Varieties and Errors of the Human Body*, Nueva York: HarperCollins, 2004. [Hay trad. cast.: *Mutantes: de la variedad genética y el cuerpo humano*, Barcelona, Anagrama, 2007.]
- LEWIS, RICKI, *The Forever Fix: Gene Therapy and the Boy Who Saved It*, Nueva York: St. Martin's Press, 2012.
- LYON, JEFF, con PETER GORNER, *Altered Fates: Gene Therapy and the Retooling of Human Life*, Nueva York: W. W. Norton & Co., 1995. Incluye un buen relato del tratamiento de las dos niñas con deficiencia de ADA.
- POLLEN, DANIEL A., *Hannah's Heirs: The Quest for the Genetic Origins of*

- Alzheimer's Disease*, Nueva York: Oxford University Press, 1993. Capta la emoción de la búsqueda y destaca la crueldad de la enfermedad.
- REILLY, PHILIP R., *Abraham Lincoln's DNA and Other Adventures in Genetics*, Cold Spring Harbor, N.Y. Cold Spring Harbor Laboratory, 2000. Ensayos sobre temas actuales escritos desde la perspectiva extraordinariamente informada de un médico que a la vez es abogado.
- THOMPSON, LARRY, *Correcting the Code: Inventing the Genetic Cure for the Human Body*, Nueva York: Simon & Schuster, 1994. Relato del desarrollo de la terapia génica, que incluye el episodio de Martin Cline.
- WEXLER, ALICE, *Mapping Fate: A Memoir of Family, Risk, and Genetic Research*, Nueva York: Random House, 1995. El testimonio dolorosamente sincero de la hermana de Nancy Wexler.

QUIÉNES SOMOS

- COPPINGER, RAYMOND, y LORNA COPPINGER, *Dogs: A Startling New Understanding of Canine Origin, Behavior, and Evolution*, Nueva York: Scribner, 2001. Visión de conjunto de las enormes diferencias tanto físicas como de inteligencia entre los perros.
- CRICK, FRANCIS H. C., *The Astonishing Hypothesis: The Scientific Search for the Soul*, Nueva York: Scribner, 1993. [Hay trad. cast.: *La búsqueda científica del alma*, Madrid, Debate, 2000.] Una perspectiva materialista sobre el problema de la conciencia. Crick concluye que no somos «más que el comportamiento de una extensa reunión de neuronas y sus moléculas asociadas».
- HERRNSTEIN, RICHARD J., y CHARLES MURRAY, *The Bell Curve: Intelligence and Class Structure in American Life*, Nueva York: Free Press, 1994. Se habla más de ella de lo que se lee.
- JACOBY, RUSSELL y NAOMI GLAUBERMAN, eds., *The Bell Curve Debate: History, Documents, Opinions*, Nueva York: Times Books, 1995. Colección de ochenta ensayos y reseñas sobre el tema.
- LEWONTIN, R. C., STEVEN ROSE, y LEON J. KAMIN, *Not in Our Genes: Biology, Ideology, and Human Nature*, Nueva York: Pantheon Books, 1984. [Hay trad. cast.: *No está en los genes*, Barcelona, Crítica, 1987.] La respuesta de la izquierda académica al libro de Wilson *Sociobiología*.
- MENDVEDEV, ZHORES A., *The Rise and Fall of T. D. Lysenko*, Nueva York: Columbia University Press, 1969. Relato de primera mano de un científico que padeció el control de la ciencia soviética por parte del Partido Comunista.
- PINKER, STEVEN, *The Blank Slate: The Modern Denial of Human Nature*, Nueva

- York: Viking Penguin, 2002. [Hay trad. cast.: *La tabla rasa: la negación de la naturaleza humana*, Barcelona, Paidós, 2009.]
- PINKER, STEVEN, *How the Mind Works*, Nueva York: W. W. Norton & Co., 1997. [Hay trad. cast.: *Cómo funciona la mente*, Barcelona, Destino, 2008.] La psicología evolutiva esbozada por uno de sus defensores más elocuentes.
- RIDLEY, MATT, *Nature via Nurture: Genes, Experience, and What Makes Us Human*, Nueva York: HarperCollins, 2003. [Hay trad. cast.: *Qué nos hace humanos*, Barcelona, Taurus, 2004.]
- SOYFER, VALERY N., *Lysenko and the Tragedy of Soviet Science*, Traducido por Leo Grulioy y Rebecca Grulioy. New Brunswick, N.J.: Rutgers University Press, 1994. Un relato de alguien que conoció a Lysenko.
- WILSON, EDWARD O., *Sociobiology: The New Synthesis*, Cambridge, Mass.: Belknap Press of Harvard University Press, 1975. [Hay trad. cast.: *Sociobiología*, Omega, Barcelona, 1980]. Propone una explicación evolutiva de gran parte de nuestra conducta.

EL CÁNCER

- ANGIER, NATALIE, *Natural Obsessions: Striving to Unlock the Deepest Secrets of the Cancer Cell*, Nueva York: Mariner Books, 1999. Un relato entretenido de los entresijos de dos laboratorios pioneros en la investigación contra el cáncer.
- ARMSTRONG, SUE, *p53: The Gene That Cracked the Cancer Code*, Nueva York: Bloomsbury, 2015.
- BAZELL, ROBERT, *Her-2: The Making of Herceptin, a Revolutionary Treatment for Breast Cancer*, Nueva York: Random House, 1998.
- DAVIES, KEVIN y MICHAEL WHITE, *Breakthrough: The Race for the Breast Cancer Gene*, Nueva York: John Wiley & Sons Inc., 1995. La historia de los esfuerzos de Mary-Claire King para cartografiar el gen BRCA1.
- DEVITA, VINCENT T., JR., y ELIZABETH DEVITA-RAEBURN, *The Death of Cancer: After Fifty Years on the Front Lines of Medicine, a Pioneering Oncologist Reveals Why the War on Cancer Is Winnable—and How We Can Get There*, Nueva York: Sarah Crichton Books, 2015.
- DIAMOND, JOHN. C., *Because Cowards Get Cancer Too*, Londres: Vermillion, 1998. El relato irónico de un periodista británico de su batalla personal contra el cáncer de garganta.
- HITCHENS, CHRISTOPHER, *Mortality*, Nueva York: Twelve, 2012. [Hay trad. cast.: *Mortalidad*, Barcelona, Debate, 2012.] La última colección de las columnas del autor en *Vanity Fair* acerca de su batalla contra el cáncer.

- JOHNSON, GEORGE, *The Cancer Chronicles: Unlocking Medicine's Deepest Mystery*, Nueva York: Knopf, 2013. Un relato lúcido de las causas y de los posibles tratamientos contra el cáncer, inspirado por la batalla personal de la mujer del autor.
- MUKHERJEE, SIDDHARTHA, *The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer*, Nueva York: Scribner, 2010. [Hay trad. cast.: *El emperador de todos los males: Una biografía del cáncer*, Barcelona, Debate, 2014.] Una clase magistral sobre la historia de la investigación del cáncer, escrita por un oncólogo.
- WALDHOZ, MICHAEL, *Curing Cancer: Solving One of the Greatest Medical Mysteries of Our Time*, Nueva York: Simon & Schuster, 1997.
- WATSON, JAMES D., *A Passion for DNA: Genes, Genomes, and Society*, Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2000. [Hay trad. cast.: *Pasión por el ADN. Genes, genoma y sociedad*, Barcelona, Crítica, 2002.]
- WEINBERG, ROBERT A., *The Biology of Cancer*, Nueva York: Garland Science, 2014. Un manual elocuente y bien fundamentado sobre la biología molecular del cáncer escrito por uno de los más destacados investigadores del campo.

AGRADECIMIENTOS

Este libro fue publicado originalmente como uno de los muchos hilos que juntos constituían la trama de un importante empeño para conmemorar el quincuagésimo aniversario del descubrimiento de la doble hélice. La totalidad de los proyectos —este libro, una serie de televisión de cinco capítulos, un producto educativo multimedia y un cortometraje para su exhibición en museos de ciencia— estaban interconectados de muchas maneras. Por consiguiente, estamos en deuda con más personas que el habitual montón de lectores, editores y cónyuges que solemos encontrar en la sección de agradecimientos de un ensayo. Lo que sigue es un reflejo de la envergadura y el alcance de un proyecto fruto de una amplia colaboración.

De principio a fin, la ayuda de la Fundación Alfred P. Sloan, el Howard Hughes Medical Institute y la Universidad de Carolina del Norte fue tremendamente generosa. Con sabiduría y buen juicio, John Cleary y John Maroney supervisaron la logística del proyecto, de una complejidad preocupante, asegurándose de que sus numerosos hilos no se separaran nunca.

David Dugan, de Windfall Films de Londres, produjo la serie de televisión bajo la dirección de David Glover y Carlo Masarella, que se estrenó en 2003. Para crear los componentes educativos, Max Whitby, de la Compañía Red Green & Blue asimismo de Londres, colaboró con un equipo dirigido por Dave Micklos del Centro de Estudios del ADN Dolan de Cold Spring Harbor y con el genial animador Drew Berry (sin parentesco con uno de los autores) del Instituto Walter y Eliza Hall de Melbourne, Australia.

Keith Roberts, del Centro John Innes de Norwich, Inglaterra, preparó las ilustraciones originales del libro. Con su estilo habitual para combinar diseño y claridad científica, Keith, junto con Nigel Orme, produjo una serie de ilustraciones que en nuestra opinión incrementa enormemente el valor de este libro. Para la primera edición, Peter Andersen, nuestro diseñador en Knopf, realizó la milagrosa unión entre el texto y las imágenes.

Esta edición, sencillamente, no habría sido posible sin Brenna McDuffe, de Knopf, que nos guio paciente y diestramente hasta la línea de meta. Fue un placer trabajar con ella y nunca podremos agradecerse lo suficiente. Gracias también a Cassandra Pappas por su elegante nuevo diseño, y a Kathleen Fridella.

Muchas personas leyeron versiones del libro o de capítulos que abordan su ámbito particular de especialización. Los que se nombran a continuación ofrecieron amablemente comentarios minuciosos y perspicaces sobre el manuscrito: Fred Ausubel, Paul Berg, David Botstein, Stanley Cohen, Francis Collins, Jonathan Eisen, Mike Hammer, Doug Hanahan, Rob Horsch, sir Alec Jeffreys, Mary-Claire King, Eric Lander, Phil Leder, Victor McElheny, Svante Pääbo, Joe Sambrook y Nancy Wexler.

Muchos otros suministraron también información útil y/o imágenes: Bruce Ames, Jay Aronson, Jacqueline Barataud, Antonio Barbadilla, John Barranger, Caroline Berry, Sam Berry, Ean Birney, Richard Bondi, Herb Boyer, Pat Brown, Clare Bunce, Caroline Caskey, Tom Caskey, Luigi Luca Cavalli-Sforza, Shirley Chan, Francis A. Chifari, Kenneth Culver, Charles DeLisi, John Doebley, Helen Donis-Keller, Cat Eberstark, Doebley, Helen Donis-Keller, Cat Eberstark, Mike Fletcher, Judah Folkman, Norm Gahn, Wally Gilbert, Janice Goldblum, Eric Green, Wayne Grody, Mike Hammer, Krista Ingram, Leemor Joshua-Tor, Linda Pauling Kamb, David King, Robert Koenig, Teresa Kruger, Brenda Maddox, Tom Maniatis, Richard McCombie, Benno Müller-Hill, Tim Mulligan, Kary Mullis, Harry Noller, Peter Neufeld, Margaret Nance Pierce, Naomi Pierce, Daniel Pollen, Mila Pollock, Tim Reynolds, Julie Reza, Sue Richards, Matt Ridley, Barry Scheck, Mark Seielstad, Phil Sharp, David Spector, Rick Stafford, Debbie Stevenson, Bronwyn Terrill, William C. Thompson, Lap-Chee Tsui, Peter Underhill, Elizabeth Watson, Diana Wellesley, Jennifer Whiting, Rick Wilson, David Witt, James Wyngaarden, Larry Young y Norton Zinder.

Deseamos dar las gracias también a todos aquellos que han aportado sus fotografías e imágenes a la edición actualizada: Shankar Balasubramanian, Caroline Bernardi, Steve Bernstein, Jason Bobe, Clive Brown, Kindra Crick, David Deamer, Kathleen Gallagher, Rick Guidotti, Doug Hanahan, Vanessa Hayes, Pieter de Jong, Turi King, Cas Kramer, Nick Loman, Zoe McDougall, Evonne Morantes, Anne Morriss, Svante Pääbo, Alfred Pasioka, Sandra Porter, Thomas Ried, Jonathan Rothberg, Todd Smith, Anne West y Bob Weinberg.

Todos ellos han hecho lo posible para asegurarse de que hemos hecho bien las cosas. No obstante somos totalmente responsables de los errores que sin duda quedan.

ÍNDICE ALFABÉTICO

aborto
Abraham
Abuelas de la plaza de Mayo
Academia Nacional de Ciencia, Ingeniería y Medicina
Academia Nacional de Ciencias (NAS)
ácido fólico
ácido glutámico
ácidos nucleicos
actinomicina
activador plasminógeno tisular (t-PA)
Actual Innocence (Scheck y Neufeld)
adenina (A)
adenina-timina, par de bases
adenosín deaminasa, deficiencia (ADA)
ADN (ácido desoxirribonucleico)
 a medida
 amplificación
 ARN precede al
 base química de la molécula
 cadenas
 como competencia de las escrituras religiosas
 comparación del humano con el de chimpancé
 comparación del humano con el de ratón
 componentes de
 control del poder del
 «cortar, pegar y copiar»
 cristalino
 daños
 difracción de rayos X
 en el sistema de castas genéticas
 en la genealogía
 en las células vegetales
 estructura de doble hélice
 estructura del
 formas A y B
 genera ARN
 introducción de, en mamíferos
 introducción de, en vegetales
 lenguaje del
 limitaciones de la investigación
 manipulación del
 mecanismo de lectura
 metilación del
 modelo de tres cadenas

- modificación epigenética
- molécula de
- neandertal
- no codificante («basura»), *véase* intrones; ADN basura
- proteínas y
- relato sobre nuestros ancestros
- rige el sistema inmunitario
- secreto de la vida en
- seguridad del
- síntesis enzimática
- transferencia entre especies
- y evolución humana
- ADN, análisis de
 - futuro
 - microbiología y
 - véase también* huella de ADN
- ADN basura
- ADN, huella de
 - aplicaciones
 - bases de datos
 - código normalizado de procedimientos
 - como prueba de identidad
 - en cuestiones legales
 - en el enjuiciamiento criminal
 - en genealogía
 - en pruebas de paternidad
 - identificación de cadáveres
 - objeciones a
- ADN ligasa
- ADN mitocondrial (ADNmt)
 - árbol genealógico y
 - en el análisis de huella de ADN
 - en las mujeres
 - neandertal
 - secuencias de
- ADN polimerasa
- ADN recombinante
- ADN, chips de
- ADN, marcadores de, *véase* marcadores genéticos
- ADNc
- ADNmt
- África
- africanos
- afroamericanos
- agalla
- agallas, enfermedad de las
- Agencia de Protección Medioambiental (EPA)
- agricultura
 - genéticamente modificada
 - revolución
 - tecnología
 - Unión Soviética

agricultura genéticamente modificada (GM)
 víctimas involuntarias
Agrobacterium tumefaciens
Alberts, Bruce
albinismo
alcaptonuria
Alejandra, zarina
alérgenos
Alexander, Stewart Francis
alfabeto
alimentos genéticamente modificados (GM)
 rechazo de
alimentos, alérgenos y toxinas en
Alpher, Ralph
alternative splicing
Altman, Sidney
Alu
Alzheimer, Alois
Alzheimer, enfermedad de
amaurosis congénita de Leber
América del Sur
American Association for the Advancement of Science
amerindios
 véase *también* nativos americanos
Ames, Bruce
ametofterina (metotrexato)
Amgen
aminoácidos
 alfabeto
 cadenas de
 especificados por bases del ADN
 moléculas adaptadoras y
 orden de
 plantas con bajo contenido en
 secuencias
 síntesis de proteínas
 unidos a moléculas de ARN
 unidos formando proteínas
amniocentesis
amor
análisis cuantitativo
análisis de ligamientos
análisis estadístico
análisis genético
 de humanos
 prehistóricos
Ancestry.com
Anderson, Anna
Anderson, French
anemia de Fanconi
anemia falciforme
angiogénesis

angiostatina
Angrist, Misha
antenapedia
antepasado común
 lo reciente que es
antibióticos
anticuerpos
anticuerpos monoclonales (mAB)
antioxidantes
antisocial, comportamiento
ántrax
antropología molecular
antropología
apellidos
APOE2, alelo
APOE3, alelo
APOE4, alelo
APOE4, gen
apolipoproteína E (*APOE*)
apoptosis
Appleby, Jo
Applied Biosystems, Inc. (ABI)
Arber, Werner
árbol de la vida
 árbol genealógico humano
árbol genealógico, humano
 de lenguajes
 efecto de los factores demográficos sobre
 origen en África
 punto de convergencia
 ramificaciones del
 San
Archivo Ancestral
Arivale
ARN (ácido ribonucleico)
 anterior al ADN
 cadenas de
 conversión en ADN
 difracción de rayos X y
 estructura de
 papel de
 viral
ARN de transferencia
ARN interferente (ARNi)
ARN mensajero
ARN polimerasa
artritis reumatoide
Asilomar, Congreso de
asma
Asociación Francesa para la Distrofia Muscular
Asquenazíes
Astellas

AstraZeneca
atención sanitaria genómica integral
Atlas del Genoma del Cáncer
autismo
autosoma
Avastin (bevacizumab)
Avdonin, Alexander
Aventis
Avery, Oswald
Axovant Sciences
azúcar-fosfato, soporte de

BabySeq
BAC, bibliotecas de
Bacillus infernus
Bacillus thuringiensis (Bt)
 véase también Bt, cultivos de
bacterias
 copiar fragmentos de ADN con
 genoma de
 inducidas a producir proteínas humanas
 modificadas genéticamente
 resistencia a los antibióticos en las
 secuenciación de
 «seguras»
bacteriófago/fago
Bad Blood (Carreyrou)
Balasubramanian, Shankar
Baltimore, David
Bardeen, John
Bari, Italia
Barrell, Bart
bases de datos genéticas
bases desoxi/didesoxi
bases químicas
Bateson, William
Bayer Crop Science
Bayley, Hagan
Baylor College of Medicine
BBI608 (Napabucasin)
BCR-ABL
Beachy, Roger
Beadle, George
Beau Biden Cancer Moonshot y
Beery, Retta y Joe
Bélgica
Bell Curve, The (Murray y Herrnstein)
Benner, Steven
Benzer, Seymour
Berg, Paul
Bermudas, principios de las
Bernardi, Caroline

Berry, Alexis
BET, activadores de
beta-caroteno
beta-galactosidasa
beta-talasemia
Bethe, Hans
Bezos, Jeff
bicoide
Biden, Beau
Biden, Joe
Big Bang
biocombustibles
Biogen
bioinformática
biología del desarrollo
biología molecular
 académica/comercial
 como gran negocio
 revolución de la
biología
 sintética
biólogo molecular
biólogos
biopiratería
biopsia de corion
biopsia líquida
bioquímicos
biotecnología
 agrícola
 precisión de la
 ramificaciones legales
 vegetal
BioViva
Birney, Ewan
Bishop, Mike
Blackburn, Elizabeth
Blaese, Michael
Blair, Tony
Blassie, Michael
Blattner, Fred
Boeke, Jef
Boston (Massachusetts)
Boston Biomedical
Botstein, David
Bouchard, Tom
Boule, Marcellin
Boveri, Theodor
Boyer, Herb
 y la biotecnología
Boyer, Michael
Bradner, Jay
Bragg, Lawrence

Branton, Dan
BRCA1, gen
BRCA2, gen
BRD4, proteína
Breakfield, Xandra
Brenner, Sydney
 y el genoma del fugu
 y PGH
Brin, Sergey
Bristol-Myers Squibb
British Forensic Science Service, Servicio de Ciencia Forense Británico
Broad Institute
Brown, Clive
Brown, Jennifer
Brown, Jerry
Brown, Melanie
Brown, Patrick
Brownstein, Cat
Brunner, Hans
Bryer, Bruce
Bt, cultivos de
Buck, Carrie, caso
Buraku
Burt, Cyril
Bush, George W.

C. elegans
 véase también gusano nematodo
Calgene
Calico Genomics
Califano, Joseph
California, Universidad de
 en Berkeley
 en Davis
 en Los Ángeles (UCLA)
 en San Francisco (UCSF)
Caltech
cambio de pauta
Cambridge, Massachusetts
cáncer
 capacidad de replicación
 causado por pesticidas
 causas
 cribado preventivo
 genes como causa de, véase oncogenes
 genes supresores tumorales y
 genoma del
 genómica personal y
 guerra contra
 investigación
 metastásico
 prevención del

- remisión
- señas de identidad de
- tasa de mortalidad
- virus y
 - véase también* tipos específicos de cáncer
- cáncer de colon
- cáncer de esófago
- cáncer de mama
- cáncer de ovario
- cáncer de páncreas
- cáncer de próstata
- cáncer de pulmón
- Cancer Research del Reino Unido
- Cancer Research Institute (Instituto para la Investigación del Cáncer, CRI)
- cáncer, terapias contra el
 - enfoque de matar las células
 - quimioresistencia
 - quimioterapia
 - radioterapia
- Candidatus liberibacter*
- Cann, Rebecca
- características
 - genealogías construidas de
 - heredadas
- carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)
- Cariaso, Michael
- cariotipo
- Carlos II, rey de Inglaterra
- Carlos, príncipe de Gales
- Carreyrou, John
- Carson, Rachel
- «Carta de la moratoria»
- Carter, Jimmy
- cartografía física
- cartografía genética
 - cartografía física y
 - en enfermedades mentales
 - en enfermedades
 - Proyecto Genoma Humano
- Caspi, Avshalom
- Cavalli-Sforza, Luigi Luca
- Cavazzana-Calvo, Marina
- cazadores-recolectores
- CCR5*, gen
- CCR5*, receptor
- cebolla
 - genoma de
- Cech, Tom
- ceguera
- Celera Genomics
- celtas
- células

- artificiales
- división de las
- información de posición durante el desarrollo
- mínimas
- muerte programada (apoptosis)
- células espermáticas
- células madre
- células sanguíneas
- células T
- Centro Sanger, *véase* Wellcome Trust Sanger Institute
- Centocor
- Centro Nacional de Información Biotecnológica
- Centro Nacional para la Investigación del Genoma Humano
- centros de secuenciación G5
- cereales
- cerebro
 - desarrollo
 - genes responsables de su estructura
 - neandertal
 - trastornos genéticos que le afectan
- Cetus Corporation
- Chagas, enfermedad de
- Chakrabarty, Ananda
- Chan, Eugene
- Chargaff, Erwin
- Charpentier, Emmanuelle
- Chase, Martha
- chimpancés
 - genoma comparado con el humano
 - incremento génico
 - similitudes humanas con
 - variación
- China
- Chlamydia*
- Church, George
- Ciba-Geigy
- ciclo celular
- Ciencias del Genoma Humano (HGS)
- cisplatino
- citocromo
- citogenética
- citoplasma
- citosina
- clan Juke
- clases degeneradas
- Cline, Martin
- Clinton, Bill
- clonación/clonación molecular
 - de insulina
 - de interferón
 - investigación
 - método de Cohen-Boyer

peligros de
 técnicas de «saltos»
Close, Glenn
Cochran, Bill
código genético
 basado en tripletes
 descifrar el
 lectura
código molecular
CODIS (Combined DNA Index System)
codones
Cohen, Daniel
Cohen, Stanley
Cohen-Boyer, método de
Cold Spring Harbor, Laboratorio de
 Centro de Estudios del ADN Dolan
 congreso sobre análisis de la huella de ADN
 congresos
 investigación del cáncer
 Registro Eugenésico
 reunión sobre genética humana en
 simposio sobre virus
 técnicas de clonación génica
 terrenos experimentales destruidos
Colegio Americano de Genética Médica
colesterol
colesterol LDL
Coley, William
Collaborative Research Inc
Collins, Francis
Colombia
color de la piel
Color Genomics
Columbia (Carolina del Sur)
Columbia, Universidad de
Comisión Asesora Científica del Presidente (PSAC)
Comisión Asesora contra el Cáncer del Presidente
Compañía Americana de Cianamidas
conciencia
conducta
 base genética de la
 herencia de la
conductismo
conflicto de intereses
«Congreso de la caja de Pandora, El»
conocimiento genético
 cuestiones éticas
 empleo de
 preferible a la ignorancia
 prejuicios contra
control de natalidad
Coolidge, Calvin

Cornell, Universidad de
Cornerstone Pharmaceuticals
CPI-613
creacionismo
Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de
crianza
 véase también naturaleza/crianza, debate
cribado
Crick, Francis
 ARN y
 «dogma fundamental»
 Gamow y
 neurobiología y
 Premio Nobel
CRISPR (*clustered regularly interspace short palindromic repeats*, «repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas»)
Crofts, Marion
Crohn, enfermedad de
cromatografía de papel
cromosoma 2
cromosoma 7
cromosoma 17
cromosoma 19
cromosoma 21
 secuenciación del
cromosoma 22
 secuenciación del
cromosoma X
 inactivación (ionización)
cromosoma Y
cromosomas
 artificiales
 correlación de genes con
 densidad génica
 duplicación
 humano/chimpancé
 número de
 secuenciación
cromosomas artificiales bacterianos (BACs)
cromosomas sexuales
Crowley, Aileen
Crowley, John
454 Life Sciences
cuello de botella genético
cuestiones éticas
cultivos orgánicos
Culver, Ken
Cumberbatch, Benedict
Cunningham, Michael
Curagen
Curie, Marie
Cutshall, Cindy

Dacomitinib
Dainippon Sumitomo Pharma
Dallas Heart Study
Daraprim
Darwin, Charles
 Galton y
 teoría de la evolución
Darwin, Erasmus
Daubert contra Merrell Dow Pharmaceuticals
Dausset, Jean
Davenport, Charles
Davies, Kay
Davis, Ron
DDT
de Jong, Pieter
Deamer, David
debilidad mental
deCODE Genetics
Decoding Annie Parker (película)
degeneración macular
Dekalb
Delbrück, Max
Delta and Pine Land Company
demográficos, factores, efecto en el árbol genealógico
denisovanos
Departamento de Defensa de los Estados Unidos
 Armed Forces Repository of Specimen Samples for the Identification of Remains («Depósito de
 muestras de las Fuerzas Armadas para la identificación de restos»)
Departamento de Energía
depresión
 véase también enfermedad bipolar
desaparecidos
desarrollo
 de la mosca de la fruta
 ideas sobre el
 mecanismo genético de
 predicción del fundamento molecular del
deshielo
DeSilva, Ashanti
Desolate Year, The
deSouza, Francis
desoxinucleótidos
desoxirribonucleótidos-trifosfato
desventaja genética
determinismo
Dewey-Hagborg, Heather
diabetes
diagnóstico
 basado en el ADN
 de la enfermedad mental
 prenatal véase diagnóstico prenatal

- preventivo
- diagnóstico genético preimplantacional (PGD)
- diagnóstico prenatal no invasivo (NIPT)
- diagnóstico prenatal
 - no invasivo (NIPT)
- Diamond, John
- diáspora judía
- dicigótico (DZ)
- Dick, Philip K.
- diferencia
 - base genética
 - entre chimpancé y humano
- difracción de rayos X, cristalografía
- discriminación por causas genéticas
- discriminación por información genética
- distrofia muscular
 - véase también* distrofia muscular de Duchenne
- distrofia muscular de Duchenne (DMD)
 - análisis
- distrofina
- divergencia
- DMD, gen (distrofina)
- DMD, *véase* distrofia muscular de Duchenne
- doble hélice, estructura
 - aniversario de su publicación
 - descubrimiento
 - enlaces que emparejan las bases
 - importancia
 - modelo
 - punto de fusión
- doble hélice, La* (Watson)
- dominancia
- Donis-Keller, Helen
- Donohue, Jerry
- dopamina
- Dor Yeshorim
- Doudna, Jennifer
- Down, John Langdon
- Down, síndrome de
- Drazen, Jeffrey
- Druker, Brian
- Du Pont
- Dugdale, Richard
- Dulac, Catherine
- Dulbecco, Renato
- Duldig, Wendy
- duplicación del genoma

- Eagle, Harry
- Ébola
- EDAR*, gen
- Editas Medicine

educación
Edwards, síndrome de
efecto invernadero
efectos secundarios
EGFR, gen
egoísmo
Ejército de los Estados Unidos
Ekstein, Josef
ELA (esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Lou Gehrig)
elefante
Eli Lilly
Eliassen, Bogi
ELSI (*Ethical, Legal, Social Implications of the Human Genome Project*, «Implicaciones éticas, legales y sociales del Proyecto Genoma Humano»)
embrión
enanismo
Enard, Wolfgang
encefalopatía espongiforme bovina (BSE: enfermedad de las vacas locas)
ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements, «Enciclopedia de elementos de ADN»), proyecto
endogamia
endostatina
enfermedad
 etnicidad y
 genética de
 hereditaria
 mutaciones causantes, véase trastornos genéticos, mutaciones en
 predisposición a
 prevención
 véase también trastornos genéticos
enfermedad bipolar (BPD)
enfermedad mental
enfermedades cardiovasculares
Eng, Christine
enjuiciamiento criminal
 análisis de la huella de ADN
enlaces péptidos
Ensembl
entorno
 agricultura genéticamente modificada y
 bacterias y
 CI y
 diseño de vegetales y
 enfermedad y
 genes y
 pesticidas y
 protección
 uterino
ENV, gen
envejecimiento
 véase también longevidad
Enzima de restricción *EcoR1*
enzima

enzimas de restricción
epigenética
EPIX Pharmaceuticals
EPSP sintasa
eritropoyetina (EPO)
Erlich, Yaniv
Eschenbach, Andrew von
Escherichia coli
 genoma de
 inserción de ADN humano en
 inserción de bases sintéticas en
 inserción de plásmidos en
 K-12, cepa
 producción de insulina con
 producción de proteína con
 sistema de regulación génica mediante beta-galctosidasa
 toxinas producidas por
especies reactivas de oxígeno (ROS)
espectrómetro de masas
espermatozoide
esquizofrenia
Estación Espacial Internacional
esteatopigia
esterilización
«Ethical Implications of the Human Genome Project» (Watson)
eucariotas
eugenesia
 Davenport y
 negativa
 positiva
 racismo y
eutanasia
evolución
 acumulación de mutaciones a través de
 bacteriana
 conservación de los genes y
 defensas vegetales
 enfoque molecular de la
 escalas de tiempo en la
 excesos de ADN en
 grados de
 innovación y
 lingüística/genética
 microbiana
 teoría de Darwin de la
 vertebrados
 véase *también* evolución humana
evolución humana
 autodirigida
evolución lingüística
evolución molecular dirigida
exoma

exón
experimentación humana
experimentos naturales
expresión génica
 análisis de microplacas de
 en el cáncer
 jerárquica
 modificación epigenética y
extinción aleatoria
extremófilos
Eylea

factor de crecimiento epidérmico (EGF)
factores de crecimiento
fago, ADN del
falacia naturalista
Farahany, Nita
Farber, Sidney
farmacéutica, industria
 véase también biotecnológica, industria
fármacos de inmunoterapia
fármacos experimentales
fármacos inhibidores del punto de control
fenilalanina hidroxilasa
fenilalanina
fenilcetonuria (PKU)
Fenn, John
Fermi, Enrico
Feroe, Islas
fertilización *in vitro*
feto
 secuenciación del genoma del
 y el entorno
Feynman, Richard
fibrosis quística (FQ)
 análisis
 mutaciones
figura corporal
 selección natural en
Fire, Andy
Fischer, Alain
física
Flatley, Jay
flora intestinal
Florida
Floyd, Pauline
Flynn, efecto
Folkman, Judah
Food and Drug Administration (FDA), Administración de Alimentos y Medicamentos
Forbes
forense, ciencia
 controversias

fenotipificación de ADN
normas para la
véase *también* huella de ADN
fosfodiesterasas
fosfoinositol-3 quinasa (P13K)
Fotografía 51 (Ziegler)
Foundation Medicine
FOXP2, gen
Fraley, Robb
Francia, Proyecto Genoma Humano
Frankenstein (Shelley)
Franklin, Rosalind
Fraser, Claire
Fraumeni, Joseph
Frye, test de
fugu, pez
Fundación James S. McDonnell
Fundación Max Hoffman
Fundación para la Fibrosis Quística
Fundación Rockefeller
furanocumarinas

GAG, gen
Gahn, Norm
Galton, Francis
Gamow, George
gangliósido GM2
Garrod, Archibald
Garst, Roswell
gas mostaza
Gates, Bill
Gates, Henry Louis «Skip»
Gates, Melinda
Gattaca, Andrew Niccols
Gattaca Corporation
Gaucher, enfermedad de
Geisinger
Gellert, Martin
Gelsinger, Jesse
gemelos idénticos (MZ)
gemelos monocigóticos (MZ)
gemelos, estudios de
gen candidato
gen de la fibrosis quística
gen de la gramática
gen *terminator*
GENCODE
genealogía
de los habitantes del lago Maracaibo
en Islandia
Genentech
GenePeeks

generación espontánea

genes

activación y desactivación, *véase*, expresión génica

aislamiento y caracterización

«buenos»

cadena lineales

causantes de cáncer, *véase* oncogenes

causantes de enfermedades, *véase* trastornos genéticos

codificadores

complemento de los

conservación de los

correlación con los cromosomas

del guisante

desarrollo y

desnudos

disposición en los cromosomas

en el genoma humano

en la mortalidad

entorno y

equilibrio en el número de

errores en los

función de los

futuro humano y

«malos»

mejoramiento de los

mensajes genéticos de, copias

naturaleza química

número de

patentes de

proteínas y

que influyen en el CI

«saltos» de

supresores tumorales

uso comercial

y procesos metabólicos

genes de la enfermedad

cartografía

genes del cáncer de mama

véase también *BRCA1*, gen y *BRCA2*, gen

Genesis Genetics

Genesweep

Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA, «Ley de no discriminación por información genética»)

genética

aplicaciones

computacional

de la diferencia

de la inteligencia

de los rasgos

en la conducta

inicios

mecánica de la

moderna

- personal, véase *genómica personal*
- santo grial de la
- significación social de la
- vegetal
- y mejora de las condiciones humanas
- genética computacional
- genética de la conducta
- genética de poblaciones
- genética del desarrollo
- genética molecular
- genetistas
 - y eugenesia
- genoma humano, véase *genomas*
- Genoma Humano, Proyecto (PGH)
 - borrador preliminar
 - como proyecto de colaboración internacional
 - como proyecto público/privado
 - éxito
 - implicaciones éticas, legales y sociales
 - investigación del cáncer
 - organismos modelo y
 - sujetos voluntarios
 - uso comercial
- genomas
 - ascendencia y
 - cartografía
 - como propiedad pública
 - comparación hombre/ratón
 - comparación
 - del cáncer
 - elementos móviles en
 - ensamblaje
 - gen mayor del
 - lectura
 - matenimiento proteínico
 - mínimo
 - organismos modelo
 - personal, véase *genómica personal*
 - redundancias
 - secuenciación del
 - uso comercial
 - variación en
 - véase también* Proyecto Genoma Humano
- Genome Corporation
- Genome-Wide Association Studies (GWAS, «estudio de asociación del genoma completo»)
- genómica personal
- genómica
 - bacteriana
- Genomics England
- genotipificación
 - véase también* huella de ADN
- Genzyme

Gibbs, Richard
Gilbert, Walter «Wally»
 biotecnología
 genoma bacteriano
 Premio Nobel
 Proyecto Genoma Humano
Gilead Sciences
Gill, Peter
Gilman, Alfred
gitanos
GlaxoSmithKline
Gleevec
glifosato
gluco-cerebroxidasa
glutamina
glutación
Goldstein, David
Goodman, Louis
Google
Gore, Al
gorila
Gosling, Raymond
Gould, Stephen Jay
gradiente de concentración
GRAIL
Gram, prueba de
Gran Bretaña
 base de datos nacional de ADN
grandes simios
Grant, Hugh
Grant, Madison
grecochipriotas, inmigrantes
Green, Phil
Green, Robert
Greenberg, Mike
Griffith, Fred
Grunberg-Manago, Marianne
grupos étnicos, enfermedades entre
GS 20 (dispositivo de secuenciación)
guanina (G)
guanina-citosina, par de bases
Guerra Mundial, Primera
Guerra Mundial, Segunda
Guinea
guisante, plantas de
gusano nematodo
Gusella, Jim
Guthrie, Robert

Haas, Corey
Haemophilus influenzae
Hall, Stephen

«Hallmarks of Cancer» («Las señas de identidad del cáncer») (Hanahan y Weinberg)

Hamer, Dean

Hammarsten, Einar

Hammer, Michael

Hanahan, Doug

Handyside, Alan

Hanratty, James

Haseltine, William

Hawai

Hayflick, Leonard

Hayflick, límite de

Health Nuclous

Healy, Bernadine

hélice alfa

Helicobacter

Helicos

hemofilia

hemoglobina

gen de la hemoglobina

hemoglobinopatías

hepatitis

Heppel, Leon

HER2, gen

herbicidas

resistencia a los

Herceptina

Here is a Human Being (Angrist)

Hereditary Disease Foundation (HDF)

herencia

de la enfermedad, véase trastornos genéticos

de los rasgos adquiridos

evolutiva

información acerca de

leyes de la

patrones de la

teoría cromosómica de Sutton-Boveri

teoría de Lamarck

teoría química de la

Hereditary Genius (Galton)

Heredity in Relation to Eugenics (Davenport)

herencia de los rasgos adquiridos (teoría)

Herrnstein, Richard

Hershey, Alfred

hibridación de ADN

Himmler, Heinrich

Hipócrates

HiSeq X-Ten (dispositivo de secuenciación)

Hitler, Adolf

Hoagland, Mahlon

Hobbs, Helen

Hodgkin, enfermedad de

Hoechst

Hoffmann-LaRoche véase Roche
Holmes, Elizabeth
Holmes, Oliver Wendell
Holocausto
homínidos
Homo erectus
Homo neanderthalensis, véase también neandertal
Homo sapiens, véase humano
homocigótico
homogentisato oxidasa
homosexualidad masculina
homúnculo
Hood, Lee
hormona de crecimiento bovina (BGH)
hormona de crecimiento humana (HGH)
hormonas del crecimiento
 bovinas
 humanas
 vegetales
Horsch, Rob
Horvitz, Bob
Hospital General de Massachusetts
Hospital infantil de Boston
Hospital infantil de Filadelfia
Hospital infantil de Madison
Hox, genes
Huanglongbing (verdeo del cítrico)
huella genética, véase ADN, huella de
Huges, Mark
Hughes, Geraldine
Human Longevity
humano (*Homo sapiens*)
 emparejamiento con el neandertal
 tamaño del genoma
Hunkapiller, Mike
Hunt, Helen
Hunt, Jeremy
Hunter's Hope
Huntington (EH), enfermedad de
 prueba de detección
Huntington, George
Hutchison, Clyde

ICOS
ideología, y ciencia
Iglesia mormona
Illumina
Ilustración
Immunex
Imprimis
India
industria de la biotecnología

infecciones bacterianas
información biológica
información genética
 aplicación clínica
 específica respecto al sexo
 flujo de
 intercambio de
 organización jerarquizada
ingeniería genética
 con ADN recombinante
 de la insulina humana
 vegetal
ingenieros genéticos
Ingram, Vernon
inmigración
inmunitario, sistema
inmunodeficiencia combinada grave (SCID)
Innocence Project
insecticidas
insectos
Insel, Tom
Instituto de Genómica de Beijing (BGI)
Instituto del Cáncer Dana-Farber
Instituto Max Planck de Antropología Evolutiva
Instituto Max Planck de Biología de las Infecciones de Berlín
Instituto Max Planck de Genética Molecular en Berlín
Instituto Nacional del Cáncer (NCI)
Instituto para la Investigación del Cáncer
Instituto para la Investigación Genómica
Instituto Rockefeller
Institutos Nacionales de la Salud (NIH)
insulina
inteligencia, CI
 base genética
 genética de la
 pruebas
interferón
International Haplotype Mapping Project (HapMap)
intrones
intuición moral
inuit
inversión cromosómica
Ion Torrent Systems
irlandeses, los
Islandia
Itano, Harvey
Ivanov, Pavel
Ivins, Bruce

J. Craig Venter Institute
Jacob, François
Jacob, Howard

Jaffe, David
Janssen Biotech
Japón
 grupo de los Buraku
Jasinskyj, Tony
Jaworski, Ernie
Jefferson, Thomas
Jeffreys, Alec
Jobs, Steve
John Clough Society
John Harvey, buque SS
Johnson & Johnson
Johnson, Lyndon
Jorge III, rey de Inglaterra
Journal of Animal Science
Joyce, James
Jruschov, Nikita
judíos
Just Plain False, web

Kadcyla
Kalckar, Herman
Kallikak, familia
Kalydeco
Kamb, Alexander «Sasha»
Kan, Yuet W.
Kappen, Joe
Karle, Jerome
Keck, Fundación W. M.
Kelly, Jim y Jill
Kendrew, John
Kennedy, Edward «Ted»
Kent, Jim
Keytruda
Khan, Razib
Khorana, Gobind
Kidman, Nicole
kinasa, inhibidores de la
King, Alonzo (Junior)
King, Mary-Claire
King, Turi
King's College, Unidad de Biofísica del
Kinzler, Kenneth
Klenerman, David
Knome
Kobilka, Brian
Kohane, Isaac
Köhler, George
Kornberg, Arthur
Krabbe, enfermedad de
Kramer, Cas
KRAS, gen

Krings, Matthias
Kunkel, Lou

«labio de los Habsburgo»
Laboratorio Europeo de Biología Molecular
lactosa
 intolerancia a la
LaGuer, Benjamin
Lamarck, Jean-Baptiste
Lander, Eric
Landweber, Laura
Lane, David
lapachona
Lapidus, Stan
Lasker, Mary
Laughlin, Harry
Lázaro, efecto
L-dopa
Leder, Phil
Lederle, Laboratorios
Lefkowitz, Robert
Lehman, Bob
Leicester, Inglaterra
lenguaje
leucemia linfoblástica aguda
leucemia linfoide aguda (LLA) infantil
leucemia mieloide aguda
leucemia mieloide crónica (CML)
leucemia
levadura, ciclo celular de la
levadura, genoma de la
levaduras, cromosomas artificiales de las (YAC)
Levinson, Art
Lewis, Ed
Ley de inmigración Johnson-Reed
leyes
 ADN y
 de esterilización obligatoria
 de la herencia
Li, Frederick
libertades civiles
Life Technologies
Lifecodes
Li-Fraumeni, síndrome de
ligasa
Lincoln, John Otis
linfocitos, producción excesiva de
linfomas
linfosarcoma
lionización
lisina
litoautótrofos

Lo, Dennis
longevidad, genética de la
 véase también envejecimiento
LRRK2, gen
luciferasa
Luftwaffe
Lupski, Jim
Luria, Salvador
Lwoff, André
Lynch, síndrome de
Lyon, Mary

MacLeod, Colin
Maddox, Brenda
maíz
malaria
malas hierbas
Maniatis, Tom
manipulación genética
 en ratones
mapa de ligamientos
«Mapa genético de ligamientos del genoma humano» (Donis-Keller)
Maracaibo, lago, Venezuela
marcadores genéticos
 nueva forma de
 retrato robot basado en
Mardis, Elaine
mariposa monarca
Martin, Hugh
Maryland vs. King, caso
matrimonio
Matthaei, Heinrich
MCAD, deficiencia de
McCarty, Maclyn
McClintock, Barbara
McGuire, Amy
McKernan, Kevin
McPherson, John
Medical Research Council, Británico (MRC)
Medicare y Medicaid, centros de
medicina tradicional china
Medidas extraordinarias (película)
médula ósea
melanina
melanocortina, receptor de la
melanoma
melanoma, metastásico
Melchett, lord Peter
Mello, Craig
Melton, Doug
Mendel, Gregor
mendelismo

mensaje cifrado
 esquema de Gamow
Merck
Meselson, Matt
Meselson-Stahl, experimento
metabolismo, error del
metástasis
metilación
metionina
metotrexato (ametofterina)
Mi lucha (Hitler)
Michigan, Universidad de
microbiología
microbioma
microbios
microplaca
Miescher, Friedrich
Mieth, Dietmar
Milstein, César
Milton, John
MinION (dispositivo de secuenciación)
Ministerio de Agricultura de los Estados Unidos
Minority Report, The (Dick)
mioglobina
Mirsky, Alfred
Mirzabekov, Andrei
MIT
 Instituto Whitehead del
mitocondria
mitosis celular, ciclo de
Modell, Bernadette
moléculas, estructura en tres dimensiones
Monaco, Tony
monoaminas
monoamino oxidasa
Monod, Jaques
monos
Monsanto
 tecnología «Roundup Ready»
Moore, Dominic
Morales, Ingra
Morgan, Michael
Morgan, Thomas Hunt
Morris, Anne
mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*)
 antenapedia
 desarrollo
 elementos móviles
 genoma
 potencial reproductivo
 proteínas de
 secuenciación

- variaciones
- mostazas nitrógenadas alquilantes
- muestras de ADN, el Proyecto Genoma Humano
 - alto rendimiento
 - coste
 - nanoporo
 - nueva generación
 - portátil
- mujeres, movimiento de las
- Muller, Herman J.
- Müller-Hill, Benno
- Mullis, Kary
- Murray, Charles
- mutaciones
 - cartografía
 - causantes de enfermedades, véase trastornos genéticos, mutaciones en
 - eliminadas por la selección natural
 - en el gen de una proteína
 - en la DMD
 - en secuencias de ADN
 - evolución de
 - fibrosis quística
 - rayos X como causa de
 - véase también cáncer; cromosoma Y; guisante, planta del; Huntington, enfermedad de; mosca de la fruta
- mutaciones homeóticas
- mutantes
- MYC, proteína
- Mycobacterium tuberculosis*
- Mycoplasma genitalium*
- Mycoplasma mycoides*
- Myerowitz, Rachel
- Myers, Gene
- Myozyme
- Myriad Genetics

- naftoquinona
- Nägeli, Karl
- nama, pueblo
- nanoporos
- Napabucasin
- naranjas transgénicas
- Nash, Adam
- Nash, Lisa y Jack
- Nash, Molly
- nativos americanos
- naturaleza humana, humanidad
 - capacidad de amar en
 - esencia
 - genoma humano como clave
- naturaleza/crianza, debate
- Nature*, revista

Nature of the Chemical Bond, The (Pauling)

Nauts, Helen Coley

nazis

neandertales

ADNmt

desplazados por el *Homo sapiens*

genoma del

necrosis tumoral, factor de (TNF)

Neisseria

Neufeld, Peter

neumococo, bacteria de la neumonía

neurobiología

neurofibromatosis (enfermedad del hombre elefante)

Neurospora crassa

neurotransmisores

New England Journal of Medicine

Newton, Sandra

Niccols, Andrew

Nicolás II, zar

Nilo occidental, virus del

nilotinib

niños

aprendizaje

como página en blanco

detrimiento genético en

trastornos genéticos en

Nirenberg, Marshall

Nixon, Richard

Nobel, Comisión

Noller, Harry

Norrish, Ronald

Nova Seq (dispositivo de secuenciación)

Novartis

Novazyme

núcleo

nucleótidos

Nuevo Mundo

Nüsslein-Volhard, Christiane «Janni»

NutraSweetm

Obama, Barack

Ogilvie, Bridget

Old, Lloyd

olfato

receptores del

Olson, Maynard

Oncogene Sciences

oncogenes

cáncer de mama, véase *BRCA1*, gen; *BRCA2*, gen

oncorratón

One in a Billion (Johnson y Gallagher)

Opdivo

oración, eficacia de la
orden de busca y captura del ADN de John Doe
O'Reilly, Michael
organismo modelo
organismos genéticamente modificados
patentes
Organización Mundial de la Salud
Oriente Próximo
origen de las especies, El (Darwin)
Orkambi
ornitina carbamilasa, déficit de
Osbourne, Ozzy
OSI Pharmaceuticals
Ostrer, Harry
óvulo fertilizado
Oxford Ancestors
Oxford Nanopore Technologies
oxidantes
Oxytricha trifallax

P4, instalación de contención
p53, gen
p53, proteína
Pääbo, Svante
Pacific Biosciences
paclitaxel
pangénesis
papaya
Parabon NanoLabs
parasitismo
pares de bases
 en el genoma humano
 secuenciación de
 sintéticas
Parham, Peter
Parkinson, enfermedad de
Parrish, Elizabeth
parsis
Passing of the Great Race, The (Grant)
Pasteur, Louis
patata, virus de la
Patau, síndrome de
patentes de propiedad intelectual
Patentes y Marcas, Oficina de
paternidad, Índice de (IP)
paternidad, pruebas de
Pathway Genomics
patrones migratorios, hombres/mujeres
Pauling, Linus
 Premios Nobel
PCSK9, gen
PCSK9, proteína

Pearl, Raymond
Pearson, Nathan
Perkin Elmer
Perlegen
permutación
peróxido de hidrógeno (H₂O₂)
perros
personalidad
Perutz, Max
pesticidas con organofosfatos
pesticidas
Peto, Richard
pez globo (fugu), genoma del
Pfizer
PGP, Proyecto Genoma Personal
Farmacia & Upjohn
PHG, véase Proyecto Genoma Humano
Phi-X174 virus
Pietzyk, Mike
pigmea, figura corporal
pigmentación
pinzones
Pioneer Fund
Pioneer Hi-Bred International
piretrina
pirosecuenciación
pistola de genes
plantas genéticamente modificadas
plásmidos
Plomin, Robert
Polimorfismos de Longitud de los Fragmentos de Restricción (RFLP)
polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)
polio, vacunación contra
polipéptidos
 cadenas de
poli-U
Pompe, enfermedad de
porfiria
portadores
Porton Down
preformacionismo
prehistoria
Premio Nobel
 de Física
 de Fisiología o Medicina
 de Química
Primavera silenciosa (Carson)
PRISM, máquinas de secuenciación
privacidad genética
procariotas
Prochlorococcus
productos secundarios

protección cruzada
proteoma, proteómica
Proyecto Genoma Humano Saudí
proyecto genoma mínimo
Proyecto Jim
pruebas diagnósticas
 véase también pruebas genéticas
pruebas genéticas
 diagnóstico prenatal no invasivo
 estigmatización en
 genómica personal y
 implicaciones éticas, legales y sociales
 para detectar el Alzheimer
 para detectar el cáncer de mama
 para detectar la enfermedad de Huntington
Pseudomonas aeruginosa
psicología evolutiva
psílido asiático de los cítricos
Ptashne, Mark
PTC Therapeutics
PTEN, gen
Purdue, Universidad de
Pyrococcus furiosus

Qi, Jun
Quake, Stephen
¿Qué es la vida? (Schrödinger)
química
 como esencia de la vida
químicos
quimiorresistencia
quimioterapia
quinasa, enzimas de la proteína

racismo
 científico
radical hidroxilo (OH-)
radioterapia
 raíces
Ramawamy, Vivek
RAS, gen
RAS, Iniciativa
RAS, proteína
rasgos
 genética de
 poligénicos (complejos)
 simples
Rathmann, George
ratón
 ADN, en comparación con el humano
 genoma de
 manipulación genética en

«ratón de Harvard»
RB, gen
reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
reacción inmune
receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)
receptores acoplados a proteínas G (GPCR)
receptores hormonales
recesividad
recombinación genética
redes neuronales, recurrencia
reduccionismo
 Regeneron Pharmaceuticals
Registro Eugenésico
regulación de los genes *véase* expresión génica
Reimers, Niels
Reino Unido *véase* Gran Bretaña
religión
reloj molecular
Reopro
repeticiones
 en X frágil
 en tándem cortas (STR)
replicación del ADN
represora, molécula
rescate, experimentos de
retraso mental
retrovirus
revolución biológica
revolución del ADN
revolución del ADN recombinante
revolución genética
ribonucleasa
ribosomas
Ricardo III, rey de Inglaterra
Rich, Alexander
riesgo biológico
Rifkin, Jeremy
Risch, Neil
RNA Tie Club (Club de la Corbata del ARN)
Roberts, Richard
Robinson, Paul Eugene
Roche (Hoffmann-LaRoche)
Rockefeller, Nelson
roedores
 emparejamiento en los
Rogers, Michael
Rogers, Steve
Romanov, dinastía
Romanov, Anastasia
Romesberg, Floyd
Röntgen, Wilhem
Roosevelt, Franklin D.

Roosevelt, Theodore
Ropers, Hans-Hilger
ROS (especies reactivas de oxígeno)
Rosalind Franklin (Maddox)
Roses, Allen
Rothberg, Jonathan
«Roundup Ready», tecnología
Rowley, Janet
RPE65, gen
RSV (virus del sarcoma de Rous)
Rutherford, Ernest
RVT-101
Ryabov, Geli

Sabeti, Pardis
Sahai, Suman
Salk Institute
san, pueblo
Sandoz
Sanford, John
Sanger, Fred
 Premios Nobel
Sanger, Margaret
Sanofi
Sarbah, Andrew
Sarbah, Christiana
Sarich, Vince
Savopoulos, familia
Sawyer, Charles
Scalia, Antonin
Scheck, Barry
Schell, Jeff
Scheller, Richard
Schmitz, Ralf
Schrödinger, Erwin
Schubert, Anne Marie
Science, revista
Scripps Research Institute
Searle
secuenciación de ADN
 de ADN neandertal
 de ADN
 de genomas
 del genoma del cáncer
 del genoma del feto
 del genoma humano
 del genoma personal
 en ensayos clínicos
 método Sander de
 métodos y tecnologías
 véase *también* secuenciación de ADN, automatizada
secuenciación de ADN automatizada

secuencias de ADN
 autoestopistas
 diferencias en
 multiplicación de
 mutaciones en
 propiedad privada de los datos
 secuencia de aminoácidos de las proteínas y
 véase también genomas; secuenciación de ADN
seda de araña
Segawa, síndrome de
Seielstad, Mark
selección artificial
selección natural
Sequana
Sequel (dispositivo de secuenciación)
serotonina
sexo
Shapiro, Robert
Sharp, Harry
Sharp, Phil
Shaw, George Bernard
Shelley, Mary
Shelley, Percy Bysshe
Shendure, Jay
Shkreli, Martin
Shokat, Kevan
Shope, virus del papiloma de
SIBIA
SIDA
Silver, Lee
Simpson, Nicole Brown
Simpson, O. J.
Sindicato Estadounidense de Libertades Civiles
síndrome linfoproliferativo ligado al X
Singer, Maxine
Sinsheimer, Robert
Skolnick, Mark
Slamon, Dennis
SmidgION
Smith, Hamilton
Smith, Lloyd
SmithKline Beecham
SNP, *véase* polimorfismos de un solo nucleótido
SNPedia
Sociedad Eugenésica
Sociobiología (Wilson)
Solexa
SOLiD (sistema de secuenciación)
Sotomayor, Sonia
Spector, Tim
Spooner, William Archibald
SRC, gen

Stahl, Frank
Stalin, Joseph
Starlink
Stéfansson, Kari
Stein, Lincoln
Steinberg, Wallace
Stevenson, Debbie
Stoicescu, Dan
Stoneking, Mark
Stopes Marie
Stranger Visions
Sulston, John
Summit Therapeutics
superóxido (O_2^-)
Sutton, Walter
Sutton-Boveri, teoría cromosómica de la herencia de
SV40, virus
Swanson, Bob
Sykes, Bryan
Synergen
Synthetic Genomics
Szilard, Leo

tabaco, virus del mosaico del
talasemias
tamaño del genoma
 complejidad y
 selección natural y
Tarceva
Tasigna (nilotinib)
Tatum, Ed
Tay-Sachs (TS)
tecnología recombinante
Teller, Edward
telomerasa
telómeros
Temin, Howard
teoría helicoidal de los rayos X
terapia génica
 controversias
 germinal
 reguladores y
 somática
Theranos
Thermoplasma acidophilum
Thermus aquaticus
Thomas, Clarence
timina (T)
tinción fluorescente
tiorredoxina
titina, gen de la
Todd, Alexander

tomate, cultivo del
Toronto, Universidad de
totipotente
toxina de Coley
toxinas
toxoplasmosis
TPMT, gen
traducción
transcripción
 factores de transcripción
transcripciones de ARN
transcriptasa inversa
transcriptoma, transcriptómica
transferencia horizontal
transformaciones genéticas
 espontáneas
trastornos genéticos
 en la infancia
 mutaciones
 poligénicos
 programas de cribado
 que afectan a la función cerebral
 tratamiento de
 véase *también* trastornos específicos
Tribunal Supremo
trigo
trisomía
trisomía del 21
Tristan da Cunha
trombosis
Tsien, Joe
Tsui, Lap-Chee
tumor del estroma gastrointestinal (GIST)
tumores
Turing Pharmaceuticals
Tutu, Desmond

U. S. Genomics
ultravioleta, radiación (UV)
Underhill, Peter
UNICEF
Unión Soviética
Universidad de Cambridge
 Laboratorio Cavendish en la
 Laboratorio de Biología Molecular del MRC
Universidad de Harvard
Universidad de Leicester
Universidad de Nottingham
Universidad de Stanford
Universidad Hebrea de Jerusalén
uracilo (u)
Utah, Universidad de

uterino, entorno
utrofina

vacas locas (encefalopatía espongiforme bovina), enfermedad de las
vacunas, proteínas de las

valina

Van Aelst, Linda

Van Eenennam, Alison

Van Montagu, Marc

Vand, Vladimir

variación estructural en el número de copias

variación genética

distribución

patrones entre los judíos

selección natural en la

Varmus, Harold

vascos

vasopresina

vegetales

células

tejidos

23andMe

Velluci, Alfred

Venter, Craig

genoma de

Verdine, Greg

Veritas Genetics

vertebrados

Vertex Pharmaceuticals

Vibrio cholerae

Victoria, reina

victorianos

vida

crear

historia de la

maquinaria básica de la

problema del huevo y la gallina del origen de la

química como la esencia de la

secreto de la

VIH

vikingos

vincristina

Vindija, cueva croata de

violación

violencia, genética de la

virus

cáncer y

de la patata

mosaico del tabaco

mutaciones en

Phi-X174

proceso reproductivo

RSV
Shope
SV40
tumorales
virus adenoasociado (AAV)
virus de mono
vitalismo
vitamina A, deficiencia de
vitamina C
vitamina D3, síntesis de
vitamina K3
vitaminas
Vogelstein, Bert
Volker, Nicholas

Walgreens
Wallace, Alfred Russel
Wallace, Henry,
Warp Drive Bio
Washington, Universidad de
Centro del Genoma (McDonnell Genome Institute)
WASP (*White Anglo-Saxon Protestant*, «blanco anglosajón protestante»)
Waterston, Bob
Watson, John
Watson, Stanley
Weber, Barbara
Weber, James
Weinberg, Bob
Weismann, August
Weissenbach, Jean
Weissmann, Charles
Wellcome Trust Sanger Institute
Wellcome Trust
Wellcome, farmacéutica
West, Anne
West, John
Wexler, Leonore
Wexler, Milton
Wexler, Nancy
WGS (*whole genome shotgun*, «disparo sobre la totalidad del genoma»)
Wheeler, David
White, Ray
Wieschaus, Eric
Wigler, Michale
Wilkins, Maurice
Williams, síndrome de
Williamson, Bob
Wilson, Allan
Wilson, E. O.
Wilson, James
Wilson, Rick
Winston, Robert

Wint, Darron
Wisconsin, Universidad de
WO, bacteriófago
Woese, Carl
Wojcicki, Anne
Worthey, Liz
Wyeth, farmacéutica
Wyman, Arlene
Wyngaarden, James

X, rayos
X frágil, síndrome de
XIAP, gen

Yamanaka, Shinya
Yarnell, Matthew
yoruba, población
Young, Larry

Zamecnik, Paul
Zantac
Zhang, Feng
Zika
Zimmerman, Jürg
Zinder, Norton
zoroastrianos
Zuckerkindl, Emile
Zyprexa

NOTAS EXPLICATIVAS

- (1) Vestidos sueltos abiertos por delante que dejaban ver las enaguas y que vestían las mujeres europeas en los siglos XVII y XVIII. (*N. de la T.*)
- (2) Entre otras cosas, *sharp* significa «afilado». (*N. de la T.*)
- (3) Marca de un juego de construcciones que consiste en encajar unas piezas con otras. (*N. de la T.*)
- (4) Nombre que los estadounidenses dan al estado de Wisconsin por su abundancia en ganado vacuno e industrias derivadas de la leche. (*N. de la T.*)
- (5) Los anglosajones celebran su «Día de los Inocentes» el 1 de abril. (*N. de la T.*)
- (6) Esta secuencia de una enzima de restricción, como la mayoría de ellas, es un palíndromo: el conjunto de bases complementarias, leídas en la dirección opuesta dan el mismo resultado: GAATTC.
- (7) La encima consigue su modificación química añadiendo grupos metilo, CH₃, a las bases.
- (8) «Clonación» es el término que se aplica a la producción de múltiples segmentos idénticos de ADN insertados en una célula bacteriana. Se aplica también, de un modo confuso, a la clonación de animales enteros, la más notable, la oveja Dolly. En el primer tipo copiamos solo un segmento de ADN; en el otro, copiamos un genoma entero.
- (9) El término «ADN recombinante» puede dar lugar a una pequeña confusión cuando nos encontramos con la «recombinación» en el contexto de la genética clásica. En genética mendeliana, la recombinación supone la rotura y recomposición de los cromosomas con el resultado de una «mezcla y apareamiento» de segmentos cromosómicos. En la versión molecular, la «mezcla y apareamiento» tiene lugar a una escala mucho menor, recombinando dos filamentos de ADN en una única molécula compuesta.
- (10) Palabra imposible de traducir, probablemente inventada por el autor, que viene de «Frankenstein» y *bug*. Esta última palabra significa «bicho», «insecto» o «microbio», de lo que se deduce que «Frankenbug» es, en este caso, un microbio que, al estilo de Frankenstein, escapa al control de su creador y acaba matándole. (*N. de la T.*)
- (11) En 1998, cuando la vieja economía dio paso a la nueva, la distinción pasó a llamarse Premio Intel. En 2015, Regeneron pasó a ser el patrocinador del premio.
- (12) En calidad de doble premio Nobel, Sanger está acompañado de eminencias. Marie Curie recibió el de Física (1903) y después el de Química (1911); John Bardeen recibió el de Física dos veces, por el descubrimiento de los transistores (1956) y por la superconductividad (1972); y Linus Pauling recibió el de Química (1954) y el de la Paz (1962).
- (13) El propio Viagra tiene una historia similar. Creado también originalmente para combatir la hipertensión, los ensayos realizados en estudiantes varones de medicina convencieron a los investigadores de que tenía otras propiedades.
- (14) La gracia de la broma reside en que, expresado en el sistema anglosajón de unidades, Crowley medía cinco pies y seis pulgadas (*five-foot-six*) y Fraser seis pies y cinco pulgadas (*six-foot-five*). (*N. de la T.*)
- (15) En 2016, Pfizer dejó de producir un fármaco, el PF-05212377, que funcionaba mediante un mecanismo similar.
- (16) Palabra compuesta por *flavor* («sabor») y *saver* («preservador», «ahorrador»); de ahí que la denominación no fuera muy afortunada. (*N. de la T.*)
- (17) «Frankenfoods» podría traducirse como «alimentos monstruosos» o «alimentos Frankenstein», neologismo formado por la apócope de «Frankenstein» y la palabra *food*, «alimento». (*N. de la T.*)
- (18) Los ludita eran grupos de trabajadores británicos que entre 1811 y 1816 se amotinaron y destruyeron maquinaria textil porque creían que reducirían el número de empleos. En la actualidad, el término se usa para designar a aquel que se opone al cambio tecnológico. (*N. de la T.*)

(19) En el *C. elegans* hay 959 células en los ejemplares adultos hermafroditas macho, y 1.031 en los adultos hembras.

(20) El término *splicing* no tiene traducción al castellano. Es un proceso que consiste en lo siguiente: los genes eucarióticos pueden contener secuencias de nucleótidos inútiles, llamados intrones, que se transcriben en ARN mensajero pero son eliminados antes de la traducción; entonces, los extremos libres del ARN se vuelven a unir. Sería algo así como cortar y empalmar. (*N. de la T.*)

(21) Los San son también conocidos como los Bosquimanos (Sanqua, en holandés) un término despectivo que les pusieron los colonos holandeses a finales del siglo XVII.

(22) En *El origen de las especies*, Darwin señala: «Si tuviéramos un pedigrí completo de la humanidad, la composición genealógica de las razas humanas proporcionaría la mejor clasificación de las distintas lenguas que se hablan actualmente en todo el mundo»[5].

(23) John Doe es el equivalente estadounidense de «Juan Pérez», utilizado cuando se desconoce el nombre de un individuo. (*N. de la T.*)

(24) Aislar el gen donde se ubica una enfermedad normalmente queda muy bien en tu currículum: Monaco actualmente ejerce de presidente de la Universidad Tufts, en Chicago.

(25) A King le gustaba la idea de que *BRCA1* también podía significar Berkeley, California.

(26) Hay una posibilidad de cada dos de que el padre hubiera recibido la mutación del abuelo, y, si el padre la tenía, también una posibilidad entre dos de que se la hubier pasado a su hijo. La posibilidad del hijo es el producto de esos dos sucesos independientes, es decir, una entre cuatro o, lo que es lo mismo, el 25 por ciento.

(27) La fertilización *in vitro* es un método de reproducción asistida en el que el espermatozoide y el óvulo se fusionan en una placa de laboratorio. El embrión resultante —lamentablemente llamado «niño probeta» en los primeros días de esta tecnología— se transfiere al útero para que se desarrolle de manera natural.

(28) Resulta que es todo lo contrario. El presupuesto para ciencia más miserable de la historia reciente fue el de Jimmy Carter.

(29) El mío es de un respetable 122, pero definitivamente no sobresaliente. Lo descubrí cuando tenía once años, echando un rápido vistazo a escondidas a una lista que tenía un profesor sobre su mesa.

(30) La primera sección de la 21st Century Cures Act (Ley de curas del siglo XXI), aprobada por el Senado de Estados Unidos en diciembre de 2016, recibió el nombre de «Beau Biden Cancer Moonshot and NIH Innovation Projects», y destinaba mil ochocientos millones de dólares durante un periodo de siete años para la investigación del cáncer.

(31) Un tipo de anticuerpo fabricado en laboratorio que combina un anticuerpo humano con una pequeña parte de un anticuerpo monoclonal de ratón o rata. La parte de anticuerpo de ratón o de rata se acopla al antígeno diana, y la parte humana reduce las posibilidades de que el sistema inmunitario del cuerpo lo destruya.

NOTAS

INTRODUCCIÓN. EL SECRETO DE LA VIDA

[1] Comunicado de prensa de la Casa Blanca, disponible en <http://www.ornl.gov/hgmis/project/clinton1.html>.

LOS COMIENZOS DE LA GENÉTICA

- [1] Anaxágoras, citado en F. Vogel y A. G. Motulsky, *Human Genetics* (Berlín, N.Y.: Springer, 1996), p. 11.
- [2] Mendel, citado en R. Marantz Henig, *A Monk and Two Peas* (Londres: Weidenfeld & Nicolson, 2000), pp. 117-118. [Hay trad. cast.: *El monje en el huerto*, Madrid, Debate, 2001.]
- [3] Charles Darwin, *On the origin of species* (Nueva York: Penguin, 1985), p. 117. [Hay trad. cast.: *El origen de las especies*, Madrid, Akal, 2009.]
- [4] Francis Galton, *Narrative of an Explorer in Tropical South Africa* (Londres: Ward Lock, 1889), pp. 53-54.
- [5] William Shakespeare, *The Tempest* (IV:i: 188-189).
- [6] Francis Galton, *Hereditary Genius* (Londres: MacMillan, 1892), p. 12.
- [7] *Ibid.*, p. 1.
- [8] George Bernard Shaw, citado en Diane B. Paul, *Controlling Human Heredity* (Atlantic Highlands, N.J.: Humanities Press, 1995), p. 75.
- [9] *Ibid.*, p. 66.
- [10] C. B. Davenport, *Heredity in Relation to Eugenics* (Nueva York: Henry Holt, 1911), p. 56.
- [11] *Ibid.*, p. 245.
- [12] Margaret Sanger, citada en D. M. Kennedy, *Birth Control in America* (New Haven: Yale University Press, 1970), p. 115.
- [13] Harry Sharp, citado en E. A. Carlson, *The Unfit* (Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001), p. 218.
- [14] Oliver Wendell Holmes, citado en *ibid.*, p. 255.
- [15] Madison Grant, *The Passing of the Great Race* (Nueva York: Scribner, 1916), p. 49.
- [16] Calvin Coolidge, citado en D. Kevles, *In the Name of Eugenics* (Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1995), p. 97.
- [17] Harry Laughlin, citado en S. Kühl, *The Nazi Connection* (Nueva York: Oxford University Press, 1994), p. 88.
- [18] Adolf Hitler, *Mein Kampf*, citado en Paul, *Controlling Human Heredity*, p. 86.
- [19] Adolf Hitler, *Mein Kampf*, trad. Ralph Manheim (Boston: Houghton Mifflin Company, 1971), p. 404. [Hay trad. cast.: *Mi lucha*, Barcelona, Ojeda, 2004.]
- [20] Benno Müller-Hill, *Murderous Science* (Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1998), p. 35.
- [21] *Ibid.*
- [22] Alfred Russel Wallace, citado en A. Berry, *Infinite Tropics* (Nueva York: Verso, 2002), p. 214.
- [23] Raymond Pearl citado en D. Miklos y E. A. Carlson, «Engineering American Society: The Lesson of Eugenics», *Nature Genetics* 1 (2000): 153-158.

LA DOBLE HÉLICE

[1] Friedrich Miescher, citado en Franklin Portugal y Jack Cohen, *A Century of DNA* (Cambridge, Mass.: MIT Press, 1977), p. 107.

[2] Rosalind Franklin, citada en Brenda Maddox, *Rosalind Franklin* (Nueva York: HarperCollins, 2002), p. 82.

[3] Entrevista a Linus Pauling, en <http://www.achievement.org/autodoc/page/pau0int-1>.

[4] John Cairns, citado en Horace Judson, *The Eighth Day of Creation* (Nueva York: Simon & Schuster, 1979), p. 188.

Traducción del texto de la figura 8:

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS Una estructura para el ácido desoxirribonucleico

Queremos sugerir una estructura para la sal del ácido desoxirribonucleico (A.D.N.). Esta estructura presenta nuevas características que son de un enorme interés biológico.

Pauling y Corey¹ ya propusieron una estructura para el ácido nucleico. Amablemente pusieron su manuscrito a nuestra disposición antes de publicarlo. Su modelo consiste en tres cadenas entrelazadas, con los fosfatos cerca del eje de la fibra y las bases en el exterior. En nuestra opinión, esta estructura no resulta satisfactoria por dos razones: (1) Creemos que el material que ofrece la difracción de rayos X es la sal y no el ácido libre. Sin los átomos de hidrógeno ácido no queda claro qué fuerzas podrían mantener unida la estructura, sobre todo porque los fosfatos de carga negativa cercanos al eje se repelerían mutuamente. (2) Algunas de las distancias de Van der Waals parece que son demasiado pequeñas.

Fraser también ha sugerido otra estructura de tres cadenas (en prensa). En su modelo, los fosfatos están en el exterior y las bases en el interior, unidas entre sí mediante enlaces de hidrógeno. Según se describe, esta estructura está bastante mal definida por lo que no volveremos sobre ella.



Esta figura es puramente esquemática. Los dos círculos simbolizan las dos cadenas azúcar-fosfato y las líneas horizontales los puentes de bases que mantienen las cadenas unidas. La línea vertical marca el eje de la fibra.

Queremos proponer una estructura de la sal del ácido desoxirribonucleico radicalmente distinta. Esta estructura tiene dos cadenas helicoidales enroscadas alrededor del mismo eje (véase el esquema). Hemos hecho las suposiciones químicas habituales, a saber, que cada cadena contiene grupos diéster fosfato que unen residuos β -D-desoxirribofuranosa por medio de enlaces 3',5'. Las dos cadenas (pero no sus bases) están conectadas por una diáda perpendicular al eje de la fibra. Ambas cadenas siguen hélices dextrógiras, pero debido a la diáda las secuencias de los átomos de ambas cadenas discurren en direcciones opuestas. Cada cadena tiene un vago parecido al modelo N° 1 de Furberg²; es decir, las bases están en el interior de la hélice y los fosfatos en el exterior. La configuración del azúcar y los átomos próximos a él se parece mucho a la «configuración estándar» de Furberg, en la que el azúcar está en una posición casi perpendicular a la base que lleva unida. En las dos cadenas hay un residuo cada 3,4 Å en la dirección del eje z. Hemos supuesto un ángulo de 36° entre residuos adyacentes de la misma cadena, de modo que la estructura se repite cada 10 residuos de la misma cadena, es decir, cada 34 Å. La distancia entre un átomo de fósforo y el eje de la fibra es de 10 Å. Como los fosfatos están en el exterior, los cationes pueden acceder a ellos fácilmente.

La estructura es abierta y su contenido en agua bastante elevado. Si el contenido en agua fuera menor, podríamos esperar una inclinación de las bases de modo que la estructura podría hacerse más compacta.

El aspecto novedoso de la estructura es el modo en que las bases púricas y pirimidínicas mantienen unidas las dos cadenas. Los planos de las bases son perpendiculares al eje de la fibra. Las bases se enlazan por pares, una sola base de una cadena se une a una sola base de la otra cadena por medio de un puente de hidrógeno, de modo que cada una de ellas se encuentra al lado de la otra

con idénticas coordenadas z. Para que se produzca el enlace, una de las bases del par debe ser púrica y la otra pirimidínica. Los enlaces de hidrógeno se forman de la siguiente manera: la purina en posición 1 se une a la pirimidina en posición 1; la purina en posición 6 se une a la pirimidina en posición 6.

En el supuesto de que las bases sólo se presenten en la estructura en las formas tautómeras más verosímiles (es decir, en configuración cetónica y no enólica) nos encontramos con que sólo se pueden unir pares específicos de bases. Estos pares son: adenina (purina) con timina (pirimidina) y guanina (purina) con citosina (pirimidina).

Dicho de otro modo, si en cualquiera de las dos cadenas una adenina es uno de los miembros de un par, entonces, según este supuesto, el otro miembro debe ser una timina. Lo mismo ocurre en el caso de la guanina y la citosina. La secuencia de bases de una cadena no parece que esté limitada en modo alguno. Sin embargo, si sólo se pueden formar pares de bases específicos, resulta que una secuencia dada en una cadena determina automáticamente la secuencia en la otra.

Se ha hallado experimentalmente^{3,4} que en el ácido desoxirribonucleico la proporción entre las cantidades de adenina y timina y la proporción de guanina a citosina están siempre muy próximas a la unidad.

Probablemente es imposible construir esta estructura con un azúcar ribosa en lugar de la desoxirribosa, ya que el átomo de oxígeno de más establecería un enlace de Van der Waals demasiado cerca.

Los datos de rayos X relativos al ácido desoxirribonucleico publicados con anterioridad^{5,6} son insuficientes para analizar nuestra estructura rigurosamente. Lo que podemos decir por el momento es que es más o menos compatible con los datos experimentales, pero no debe considerarse probada hasta que se haya contrastado con resultados más precisos. Algunos se presentan en las siguientes comunicaciones. Desconocíamos los detalles de estos resultados cuando concebimos nuestra estructura, la cual se apoya principalmente, aunque no completamente, en datos experimentales publicados y razonamientos estereoquímicos.

No nos ha pasado inadvertido que el emparejamiento específico que hemos postulado sugiere inmediatamente un posible mecanismo de copia para el material genético.

Los detalles completos de la estructura, como son las condiciones que se han supuesto al construirla, junto con las coordenadas de los átomos, se publicarán en otra parte.

Estamos en deuda con el Dr. Jerry Donohue por sus constantes críticas y consejos, sobre todo en lo referente a las distancias interatómicas. Conocer la naturaleza general de los resultados experimentales no publicados y las ideas del Dr. M.H.F. Wilkins, la Dra. R. E. Franklin y sus colegas del King's College de Londres también nos ha servido de estímulo. Uno de nosotros (J.D.W.) ha recibido la ayuda de una beca de la Fundación Nacional para la Parálisis Infantil.

J.D. Watson
F.H.C. Crick

Unidad para el estudio de la estructura molecular de los sistemas biológicos del Medical Research Council, Laboratorio Cavendish, Cambridge, 2 de abril.

¹ Pauling, L. y Corey, R. B., *Nature*, 171, 346 (1953); *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.*, 39, 84 (1953).

² Furberg, S., *Acta Chem. Scand.*, 6, 634 (1952).

³ Chargaff, E., véase la referencia correspondiente a Zamenhof, S., Brawerman, G. y Chargaff, E., *Biochim. et Biophys. Acta*, 9, 402, (1952).

⁴ Wyatt, G.R., *J. Gen. Physiol.*, 36, 201 (1952).

⁵ Astbury, W.T., *Symp. Soc. Exp. Biol. 1. Nucleic Acid* 66 (Camb. Univ. Press, 1947).

⁶ Wilkins, M.H.F. y Randall, J.T., *Biochim. et Biophys. Acta*, 10, 192 (1953).

LA INTERPRETACIÓN DEL CÓDIGO

- [1] Sydney Brenner, *My Life in Science* (Londres: BioMed Central, 2001), p. 26.
- [2] Francis Crick, citado en Horace Judson, *The Eight Day of Creation* (Nueva York: Simon & Schuster, 1979), p. 485.
- [3] François Jacob, citado en *ibid.*, p. 385.

JUGAR A SER DIOS

- [1] Jeremy Rifkin, citado por Randall Rothenberg en «Robert A. Swanson: Chief Genetic Officer», *Esquire*, diciembre de 1984.
- [2] Stanley Cohen, en <http://accessexcellence.org/AB/WYW/cohen/>.
- [3] Paul Berg, en <http://www.ascb.org/profiles/9610.html>.
- [4] Paul Berg *et al.*, «Potential Biohazards of Recombinant DNA Molecules», carta a *Science* 185 (1974): 303.
- [5] *Ibid.*
- [6] *Ibid.*
- [7] Michael Rogers, «The Pandora's Box Congress», *Rolling Stone*, 189 (1975): 36-48.
- [8] Leon Heppel, citado en James D. Watson y J. Tooze, *The DNA Story* (San Francisco: W. H. Freeman and Co., 1981), p. 204.
- [9] Arthur Lubow, citado en *ibid.*, p. 121.
- [10] Alfred Vellucci, citado en *ibid.*, p. 206.
- [11] Watson, citado en James D. Watson, *A Passion for DNA* (Cold Spring Harbor, N.Y: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001), p. 73.
- [12] Fred Sanger, citado en Anjana Ahuja, «The Double Nobel Laureate Who Began the Book of Life», *The Times* (Londres), 12 de enero de 2000.

ADN, DÓLARES Y FÁRMACOS

- [1] Herb Boyer, citado en Stephen Hall, *Invisible Frontiers* (Nueva York: Oxford University Press, 2002), p. 65.
- [2] Diamond vs. Chakrabarty *et al.*, citado en Nicholas Wade, «Court Says Lab-Made Life Can Be Patented», *Science* 208 (1980): 1445.
- [3] Jeremy Rifkin, citado en Daniel Charles, *Lords of the Harvest* (Cambridge, Mass.: Perseus, 2001), p. 94.

TEMPESTAD EN UNA CAJA DE CEREALES

- [1] «The Story of Silent Spring», National Resources Defense Council, <http://www.nrdc.org/health/pesticides/hcarson.asp>.
- [2] Mary-Dell Chilton *et al.*, citado en Daniel Charles, *Lords of the Harvest* (Cambridge, Mass.: Perseus, 2001), p. 16.
- [3] Rob Horsch, citado en *ibid.*, p. 1.
- [4] B. E. Erickson y M. M. Bomgardner, «Rocky Road for Roundup», *C&EN*, 21 de septiembre de 2015, pp. 10-15, <http://cen.acs.org/articles/93/i37/Rocky-Road-Roundup.html>.
- [5] Bob Meyer, citado en *ibid.*, p. 132.

- [6] Roger Beachy, Daphne Preuss y Dean Dellapenna, «The Genomic Revolution: Everything You Wanted to Know About Plant Genetic Engineering but Were Afraid to Ask», *Bulletin of the American Academy of Arts and Sciences*, primavera de 2002, p. 31.
- [7] Comunicado de prensa de Amigos de la Tierra, citado en Charles, *Lords of the Harvest*, p. 214.
- [8] Hugh Grant, citado en R. Langreth y M. Herper, «The Planet Versus Monsanto», *Forbes*, 31 de diciembre de 2009, <http://www.forbes.com/forbes/2010/0118/americas-best-company-10-gmos-dupont-planet-versus-monsanto.html>.
- [9] Charles, Prince of Wales, «The Seeds of Disaster», *Daily Telegraph* (Londres), 8 de junio de 1998.
- [10] E. O. Wilson, *The Future of Life* (Nueva York: Knopf, 2002), p. 163 [Hay trad. cast.: *El futuro de la vida*, Barcelona, Círculo de Lectores, 2002.]
- [11] *Safety of Genetically Engineered Foods: Approaches to Assessing Unintended Health Effects* (Washington D.C.: National Academies Press, 2004), <https://www.nap.edu/read/10977/chapter/2>.
- [12] A. Harmon, «A Race to Save the Orange by Altering Its DNA», *New York Times*, 25 de julio de 2013, <http://www.nytimes.com/2013/07/28/science/a-race-to-save-the-orange-by-altering-its-dna.html?hp#commentsContainer>.

EL GENOMA HUMANO

- [1] Robert Sinsheimer, citado en Robert Cook-Deegan, *The Gene Wars* (Nueva York: W. W. Norton & Co., 1994), p. 79.
- [2] David Botstein, citado en *ibid.*, p. 98.
- [3] James Wyngaarden, citado en *ibid.*, p. 139.
- [4] David Botstein, citado en *ibid.*, p. 111.
- [5] Walter Gilbert, citado en *ibid.*, p. 88.
- [6] James Wyngaarden, citado en *ibid.*, p. 142.
- [7] Kary B. Mullis, «The Unusual Origin of the Polymerase Chain Reaction», *Scientific American* 262 (abril de 1990): 56-65.
- [8] Frank McCormick, citado en Nicholas Wade, «After the Eureka, a Nobelist Drops Out», *New York Times*, 15 de septiembre de 1998.
- [9] William Haseltine, citado en Paul Jacobs y Peter G. Gosselin, «Experts Fret Over Effect of Gene Patents on Research», *Los Angeles Times*, 28 de febrero de 2000.
- [10] William Haseltine, citado en *ibid.*
- [11] Francis Collins citado en una entrevista, *Christianity Today*, 1 de octubre de 2001.
- [12] John Sulston y Georgina Ferry, *The Common Thread* (Londres: Bantam Press), p. 123.
- [13] Bridget Ogilvie, citada en *ibid.*, p. 125.
- [14] Presidente Clinton, citado en Kevin Davies, *Cracking the Code* (Nueva York: The Free Press, 2001), p. 238.
- [15] Rhoda Lander, citado en Aaron Zitner, «The ADN Detective», *Boston Globe Sunday Magazine*, 10 de octubre de 1999.
- [16] Eric Lander, citado en *ibid.*
- [17] Eric Lander, citado en *ibid.*
- [18] Comunicado de prensa de la Casa Blanca, disponible en <http://www.ornl.gov/hgmis/project/clintonl.html>.
- [19] Ewan Birney, «ENCODE: My Own Thoughts», en el blog de Ewan: *Bioinformatician at Large*, 5 de septiembre de 2012.

GENÓMICA PERSONAL

- [1] D. J. Hunter, M. J. Khoury y J. M. Drazen, «Letting the Genome out of the Bottle. Will We Get Our Wish?», *New England Journal of Medicine*, 358 (2008): 105-107.
- [2] C. A. Brownstein, D. M. Margulies y S. F. Manzi, «Misinterpretation of TMPT by a DTC Genetic Testing Company», *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, marzo de 2014, <http://www.nature.com/clpt/journal/v95/n6/full/clpt201460a.html>.
- [3] Mark Johnson y Kathleen Gallagher, «Young Patient Faces New Struggles Years After DNA Sequencing», *Milwaukee Journal Sentinel*, 25 de octubre de 2015, <http://www.jsonline.com/news/health/young-patient-faces-new-struggles-years-after-dna-sequencing-b99602505z1-336977681.html>.
- [4] *Ibid.*
- [5] E. Yong, «“We Gained Hope”: The Story of Lilly Grossman’s Genome», *Phenomena*, 11 de marzo de 2013, <http://phenomena.nationalgeographic.com/2013/03/11/we-gained-hope-the-story-of-lilly-grossmans-genome/>.
- [6] Y. Yang *et al.*, «Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing», *Journal of the American Medical Association* 312 (2014): 1870-1879, <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1918774>.
- [7] R. C. Green, «ACMG Recommendations Are a Controversial but Necessary Step Towards Genomic Medicine», *Huffington Post*, 3 de mayo de 2013, http://www.huffingtonpost.com/robert-c-green-md-mph/genetics-incidental-findings_b_3194911.html.
- [8] A. Regalado, «For One Baby, Life Begins with Genome Revealed», *MIT Technology Review*, 13 de junio de 2014, <http://www.technologyreview.com/news/527936/for-one-baby-life-begins-with-genome-revealed/>.
- [9] J. J. Kasianowicz *et al.*, «Characterization of Individual Polynucleotide Molecules Using a Membrane Channel», *PNAS* 93 (1996): 13770–13773.
- [10] Joad Medeiros, «DNA Analysis Will Build an Internet of Living Things», *Wired UK*, 8 de enero de 2016, <http://www.wired.co.uk/article/dna-analysis-internet-living-things>

LA LECTURA DE LOS GENOMAS

- [1] Mark Patterson, citado en Kevin Davies, *Cracking the Code* (Nueva York: The Free Press, 2001), p. 194.
- [2] Barbara McClintock, parafraseada por Elizabeth Blackburn en http://www.cshl.edu/cgi-bin/ubb/library/ultimatebb.cgi?ubb=get_topic:f=1:t=000015.
- [3] <http://cmgm.stanford.edu/biochem/brown.html>.
- [4] Pat Brown, citado en *ibid.*
- [5] Eric Wieschaus, citado en Ethan Bier, *The Coiled Spring* (Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2000), p. 64.

FUERA DE ÁFRICA

- [1] Ralf Schmitz, citado en Steve Olson, *Mapping Human History* (Boston: Houghton Mifflin, 2002), p. 80.
- [2] Matthias Krings, citado en Patricia Kahn y Ann Gibbons, «DNA from an extinct human», *Science* 277 (1997): 176-178.
- [3] Matthias Krings, citado en *ibid.*
- [4] Allan Wilson, citado por Mary-Claire King en <http://www.chemheritage.org/EducationalServices/pharm/chemo/readings/king.htm>.
- [5] Charles Darwin, *On the Origin of Species* (Nueva York, Penguin, 1985), p. 406.

HUELLAS GENÉTICAS

- [1] Brooke A. Masters, «For Trucker, the High Road to DNA Victory», *Washington Post*, sábado 8 de diciembre de 2001, p. B01.
- [2] El Director del Departamento de Justicia Criminal, citado en http://www.innocenceproject.org/case/display_profile.php?id=99.
- [3] Alec Jeffreys citado en Robin McKie, «Eureka Moment That Led to the Discovery of DNA Fingerprinting», *The Observer*, 23 de mayo de 2009, <http://theguardian.com/science/2009/may/24/dna-fingerprinting-alec-jeffreys>.
- [4] Alec Jeffreys, Victoria Wilson y Swee Lay Thein, «Hypervariable “minisatellite” regions in human DNA», *Nature* 314 (1985): 67-73.
- [5] Alec Jeffreys, citado en <http://www.dist.gov.au/events/ausprize/ap98/jeffreys.html>.
- [6] Frye vs. United States, 293 F.2d 1013, en 104.
- [7] Eric Lander, «Population genetic considerations in the forensic use of DNA typing», en Jack Ballantyne *et al.*, *DNA Technology and Forensic Science* (Cold Spring Harbor, N.Y: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989), p. 153.
- [8] Johnnie Cochran, citado en <http://simpson.walraven.org/sep27.html>.
- [9] Barry Scheck, citado en <http://simpson.walraven.org/apr11.html>.
- [10] Andrea Messer, «3-D Model Links Facial Features and DNA», *Penn State News*, 20 de marzo de 2014.
- [11] Geraldine Sealey, «DNA Profile Charged in Rape», en <http://abcnews.go.com/sections/us/DailyNews/dna991007.html>.
- [12] Caso Número 00F06871, *The People of the State of California vs. John Doe*, 21 de agosto de 2000.
- [13] Juez Tani G. Cantil-Sakauye, Caso Número 00F06871, *The People of the State of California vs. Paul Robinson*, Moción de Censura, copia del relator, p. 136, 23 de febrero de 2001.
- [14] Universidad de Leicester, «The Discovery of Richard III», <https://www.le.ac.uk/richardiii/index.html>
- [15] Turi King *et al.*, «Identification of the Remains of King Richard III», *Nature Communications* 5 (2014): 5631, en <http://www.nature.com/ncomms/2014/141202/ncomms6631/full/ncomms6631.html>.
- [16] Jean Blassie, citado en Pat McKenna, «Unknown, No More», en <http://www.af.mil/news/airman/0998/unknown.htm>.
- [17] Lord Woolf, Caso Número 199902010 S2, juicio de «Regina and James Hanratty», 10 de mayo de 2002, párr. 211.
- [18] «DNA testing also proves guilt», editorial, *St. Petersburg Times*, 30 de mayo de 2002.
- [19] Barry Scheck *et al.*, *Actual Innocence* (Nueva York: Doubleday, 2000), p. xv.

EL GEN DE LA ENFERMEDAD

- [1] Milton Wexler, citado en Alice Wexler, *Mapping Fate* (Nueva York: Random House, 1995), p. 43.
- [2] Charles Stevenson, «A Biography of George Huntington, M.D.», *Bulletin of the Institute of the History of Medicine* 2 (1934).
- [3] Americo Negrette, citado en Robert Cook-Deegan, *The Gene Wars* (Nueva York: W. W. Norton & Co., 1994), p. 235.
- [4] *Ibid.*, p. 37.
- [5] Rural Advancement Foundation International, en <http://www.rafi.org/article.asp?newsid=207>.
- [6] John Langdon Down, citado en Elaine Johansen Mange y Arthur p. Mange, *Basic Human Genetics* (Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, 1999), p. 267.
- [7] Debbie Stevenson, «The Mistery Disease No One Tests For», *Redbook*, julio de 2002: 137.
- [8] U.S. Department of Health and Human Services Press Release, «New Initiatives to Protect Participants in Gene Therapy Trials», 7 de marzo de 2000. Disponible en <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00717.html>.

[9] Anthony James citado en Michael Specter, «How the DNA Revolution Is Changing Us», *National Geographic* (agosto de 2016); <http://www.nationalgeographic.com/magazine/2016/08/dna-crispr-gene-editing-science-ethics/>.

QUIÉNES SOMOS

[1] Leyes penales, citado en <http://www.law.umn.edu/irishlaw/education.html>.

[2] Arthur Young, citado en Julie Henigan, «For Want of Education: The Origins of the Hedge Schoolmaster Songs», *Ulster Folklife* 40 (1994): 27-38.

[3] John O'Hagan, citado en <http://www.in2it.co.uk/history/2.html>.

[4] John B. Watson, *Behaviorism* (Nueva York: W. W. Norton & Co., 1924), p.104.

[5] Thomas J. Bouchard *et al.*, «Sources of Human Psychological Differences: The Minnesota Study of Twins Reared Apart», *Science* 250 (1990): 223-228.

[6] Neil Risch y David Botstein, «A Manic Depressive History», *Nature Genetics* 12 (1996): 351-353.

EL CÁNCER

[1] Gareth Cook, «Learning from the Lazarus effect», *New York Times Magazine*, 12 de mayo de 2016; en <http://www.nytimes.com/2016/05/15/magazine/exceptional-responders-cancer-the-lazarus-effect.html>.

[2] James D. Watson, «To Fight Cancer, Know the Enemy», *New York Times*, 5 de agosto de 2009; en <http://www.nytimes.com/2009/08/06/opinion/06watson.html?pagewanted=all&r=0>.

[3] Joseph Biden, «Cancer Moonshot: My Report to the President», *Medium*, 17 de octubre de 2016; en <https://medium.com/cancer-moonshot/my-report-to-the-president-3c64b0dae863#cespvk236>.

[4] Panos Christakis, «The Birth of Chemotherapy at Yale», *Yale Journal of Biology and Medicine* 84 (2011): 169-72, en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3117414>.

[5] Ewan Callaway, «How Elephants Avoid Cancer», *Nature* 8 (octubre de 2015). <http://www.nature.com/news/how-elephants-avoid-cancer-1.18534>.

[6] Susanne M. Gollin y Salini C. Reshmi, «Janet Davison Rowley, M.D. (1925–2013)», *American Journal of Human Genetics* 94 (2014): 805-808. <http://www.ashg.org/pdf/obit/JR-1-s2.0-S0002929714002286-main.pdf>.

[7] Douglas Hanahan y Robert A. Weinberg, «The Hallmarks of Cancer», *Cell* 100 (2000): 57-70.

[8] Douglas Hanahan y Robert A. Weinberg, «Hallmarks of Cancer: The Next Generation», *Cell* 144 (2011): 646-674.

[9] Judah Folkman, citado en Nancy Linde, «Cancer Warrior Judah Folkman», *NOVA scienceNOW*, 1 de julio de 2008, en <http://www.pbs.org/wgbh/nova/body/folkman-cancer.html>.

[10] Renato Dulbecco, «A Turning Point in Cancer Research: Sequencing the Human Genome», *Science* 231 (1986): 1055–1056, en <http://www.sciencemag.org/site/feature/data/genomes/231-4742-1055.pdf>.

[11] Heidi Ledford, «Cancer: The Ras Renaissance», *Nature* 520 (2015): 278-280, en <http://www.nature.com/news/cancer-the-ras-renaissance-1.17326>.

[12] Greg Verdine, citado en Alex Lash, «Idea Behind Warp Drive's New Cancer Attack Was Hiding in Plain Sight», *Xconomy*, 10 de noviembre de 2015, en <http://www.xconomy.com/boston/2015/11/10/idea-behind-warp-drives-new-cancer-attack-was-hiding-in-plain-sight/>.

[13] Kevan Shokat, citado en Josh Fischman, «A Killer's Weakness Exposed», *HHMI Bulletin* 27, primavera de 2014, en <http://www.hhmi.org/bulletin/spring-2014/killers-weakness-exposed>.

[14] Christopher Hitchens, «Topic of Cancer», *Vanity Fair*, agosto de 2010, en <http://www.vanityfair.com/culture/2010/09/hitchens-201009>.

[15] Carl June, citado en Denise Grady, «In Girl's Last Hope, Altered Immune Cells Beat Leukemia», *New York Times*, 9 de diciembre de 2012.

[16] James D. Watson, «Oxidants, Antioxidants and the Current Incurability of Metastatic Cancers», *Open Biology* 3 (enero de 2013): 120-144, en <http://rsob.royalsocietypublishing.org/content/3/1/120144.full>.

EPÍLOGO. NUESTROS GENES Y NUESTRO FUTURO

[1] Entrevista con Julia Belluz, *Vox*, 18 de mayo de 2015.

[2] Joel Achenbach, «A Harvard Professor Says He Can Cure Aging, but Is That a Good Idea?», *Washington Post*, 2 de diciembre de 2015.

El fascinante relato completo y puesto al día de la revolución genética.



James Watson fue (junto con Francis Crick) el descubridor de la estructura de doble hélice del ADN, al constatar cómo esta era capaz de reproducirse y transmitir las instrucciones genéticas de una generación a la siguiente. Su hallazgo allanó el camino para cincuenta años de logros científicos de extraordinaria importancia. Watson cuenta la historia de esta investigación pionera, que se inició cuando él tenía veinticuatro años, y el resultado es la exploración más exhaustiva y autorizada, al tiempo que accesible a cualquier lector, del impacto (práctico, social y ético) del ADN en nuestra sociedad y en nuestro mundo.

La genética tal como la percibimos hoy —con su capacidad, tan inquietante como formidable, para manipular la mera esencia de las criaturas vivas— nació con este descubrimiento. Desde la oveja Dolly hasta los alimentos transgénicos y los bebés de diseño, los periódicos de los últimos años han estado repletos de noticias relacionadas con las implicaciones de su trabajo. Esta edición **ampliamente actualizada y revisada** incluye nuevos hallazgos en manipulación genética, epigenética y química agrícola, así como dos capítulos inéditos sobre genómica personal e investigación del cáncer.

Reseñas:

«El icónico James Watson ha revisado y actualizado su libro ya clásico. Excepcional.»

San Francisco Book Review

«Una síntesis magistral de la genética del pasado, el presente y el futuro, por uno de sus principales impulsores. En esta biblia del ADN, Watson es tan provocador

y optimista como siempre.»

Kirkus Reviews

«Un clásico instantáneo.»

Edward O. Wilson

«Maravilloso y completo.»

Nature

«Un libro maravilloso.»

The Sunday Telegraph

«Watson es uno de los más grandes biólogos vivos, y un escritor brillante. Este libro es un gran acontecimiento.»

The Sunday Times

«Watson ha participado en cada revolución en biología molecular, desde la doble hélice hasta el genoma. Ve más allá y más claro que cualquier otra persona del campo. Regala este fabuloso libro a cualquiera que quiera entender en qué consiste la emoción.»

Matt Ridley

SOBRE EL AUTOR

James D. Watson (Chicago, 1928) es el célebre biólogo que descubrió (en colaboración con Francis Crick, Rosalind Franklin y Maurice Wilkins) la estructura de la molécula de ADN, lo que le valió el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1962.

Título original: *DNA. The Story of the Genetic Revolution*

© 2003, 2017, James D. Watson

© 2003, Irene Cifuentes y Teresa Carretero, por la traducción

© 2018, María Serrano, por la traducción de «Genómica personal», «El gen de la enfermedad» y «El cáncer»

© 2003, 2018, Penguin Random House Grupo Editorial, S.A.U.

Travessera de Gràcia, 47-49. 08021 Barcelona

ISBN ebook: 978-84 306-2003-6

Diseño de la cubierta: Marc Cubillas

Conversión ebook: MT Color & Diseño, S.L.

www.mtcolor.es

Penguin Random House Grupo Editorial apoya la protección del *copyright*.

El *copyright* estimula la creatividad, defiende la diversidad en el ámbito de las ideas y el conocimiento, promueve la libre expresión y favorece una cultura viva. Gracias por comprar una edición autorizada de este libro y por respetar las leyes del *copyright* al no reproducir, escanear ni distribuir ninguna parte de esta obra por ningún medio sin permiso. Al hacerlo está respaldando a los autores y permitiendo que PRHGE continúe publicando libros para todos los lectores. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, <http://www.cedro.org>) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

www.megustaleer.com



ÍNDICE

[ADN. El secreto de la vida](#)

[Dedicatoria](#)

[Nota de los autores](#)

[Introducción. El secreto de la vida](#)

[1. Los comienzos de la genética: de Mendel a Hitler](#)

[2. La doble hélice: esto es vida](#)

[3. La interpretación del código: el ADN cobra vida](#)

[4. Jugar a ser Dios: moléculas de ADN a gusto del consumidor](#)

[5. ADN, dólares y fármacos: la biotecnología](#)

[6. Tempestad en una caja de cereales: alimentos genéticamente modificados](#)

[7. El genoma humano: el guion de la vida](#)

[8. Genómica personal: el primero de todos los demás](#)

[9. La lectura de los genomas: la evolución en acción](#)

[10. Fuera de África: el ADN y el pasado humano](#)

[11. Huellas genéticas: el día que el ADN llegó a los tribunales](#)

[12. El gen de la enfermedad: asediar y tratar las enfermedades humanas](#)

[13. Quiénes somos: naturaleza frente a crianza](#)

[14. El cáncer: ¿una guerra sin final?](#)

[Epílogo. Nuestros genes y nuestro futuro](#)

[Cuadernillo de imágenes](#)

[Lecturas complementarias](#)

[Agradecimientos](#)

[Índice alfabético](#)

[Notas explicativas](#)

[Notas](#)

[Sobre este libro](#)

[Sobre el autor](#)

[Créditos](#)